

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	6
TABELLENVERZEICHNIS	8
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1. ZUSAMMENFASSUNG	11
SUMMARY	12
2. EINLEITUNG.....	13
2.1 Der Gelenkknorpel	13
2.1.1 Mikroskopisches Erscheinungsbild	14
2.1.2 Bestandteile des Knorpels	15
2.1.2.1 Kollagen.....	15
2.1.2.2 Proteoglykane	15
2.1.2.3 Chondrozyten.....	16
2.1.3. Physiologie des Knorpels	17
2.2 Osteoarthritis (OA).....	19
2.2.1.Mechanismus der Matrixzersetzung	20
2.2.2 Matrix-Metalloproteinasen	21
2.2.3 Zytokine.....	23
2.2.4 Natürliche Inhibitoren der MMPs und Zytokine	24
2.3. MRT Bildgebung Knorpel.....	26
2.3.1. Morphologische Sequenzen.....	28
2.3.1.1 Fast-Spin-Echo-Sequenz.....	28
2.3.1.2 Dreidimensionale, fettunterdrückte oder wasserangeregte Gradientenechosequenz.....	30
2.3.2 Functional and Biomechanic Imaging	32
2.3.2.1 Proton-Density-Imaging.....	32
2.3.2.2 dGEMERIC and Sodium(Natrium)-MR-Imaging.....	32

2.3.2.3 Magnetization Transfer Imaging.....	34
2.3.2.4 Magic Angle Imaging	35
2.3.2.5 T2-Relaxation Time Mapping.....	36
2.3.2.6 Diffusion-Weighted Imaging (DWI) und Steady-State-DWI	37
2.3.3 Hochfeld MRT.....	39
2.4 Anatomie des Hüftgelenkes	42
2.5 MRT-Bildgebung des Hüftgelenks.....	44
2.5.1 MRT-Darstellung des normalen Hüftgelenks.....	44
2.5.2 MRT-Bildgebung von Frühveränderungen des Hüftgelenks.....	45
2.5.3 Pilotstudien MRT-Bildgebung Hüfte	52
2.6 Femoro-Acetabuläres Impingement (FAI)	56
2.6.1 Übersicht	56
2.6.2 Therapiemöglichkeiten	58
2.6.3 Validierung des FAI in einem vorherigen Schafmodell	59
3. ZIEL DER STUDIE	63
4. MATERIAL UND METHODEN.....	64
4.1 Aufbau der Studie.....	64
4.2 Operation	65
4.2.1 Operationvorbereitung.....	65
4.2.2 Operationsmethode.....	66
4.2.3. Postoperatives Management.....	68
4.3 Probengewinnung	70
4.4 Beurteilung makroskopischer Veränderungen.....	72
4.5 Beurteilung mikroskopischer Veränderungen.....	74
4.5.1 Herstellung der Präparate	74
4.5.2 Histologische Beurteilung der Präparate nach Mankin	76
4.5.3 van Kossa / McNeal-Färbung	78
4.5.4 Immunhistochemie	79

4.5.4.1 Nachweis von Kollagen Typ II-Überproduktion.....	79
4.5.4.2 Nachweis von Kollagen Typ II-Spaltprodukten.....	80
4.6 MRT Bildgebung.....	82
4.6.1 Gerät und Spule	82
4.6.2 3D-Localizer und Positionierung der Schnittebenen	82
4.6.3 Sequenzprotokoll (mit Parametern)	83
4.7 MRT-Auswertung.....	86
4.7.1 Auswertung der PD-FSE-Sequenz	86
4.7.2 Auswertung der Mapping-Sequenzen (DIFF, T2, T2*).....	87
4.8 Statistiken.....	88
4.9 Abbildungsergänzung zu Material und Methoden	89
5. RESULTATE	91
5.1 Operation	91
5.2 Radiologie.....	91
5.3 Makroskopische Auswertung.....	92
5.3.1 Deskriptive Auswertung: Impingemententeilung nach Beck et al.	92
5.3.1.1 Vergleich der Schäden der operierten Seite gegen die Schäden der nicht operierten Seite des gesamten Acetabulums	92
5.3.1.1.1 Labrumschäden	92
5.3.1.1.2 Knorpelschäden des Acetabulums.....	93
5.3.1.2 Vergleich der Schäden der Sektoren 7-9/ 12-2/ 4-6 des Acetabulums der operierten Seite.....	94
5.3.1.2.1 Labrumschäden	94
5.3.1.2.2 Knorpelschäden am Acetabulum.....	95
5.3.2 Auswertung der Gradierung nach Outerbridge.....	95
5.4 Histologische Auswertung	97
5.4.1 Auswertung der Gradierung nach Mankin.....	97
5.4.1.1 Vergleich Mankingrade der operierten und der nicht operierten Seite mit regionaler Verteilung der Veränderungen.....	97
5.4.1.2 Veränderung der Mankingrade im zeitlichen Verlauf mit regionaler Aufteilung	99

5.5 Immunhistochemische Auswertung	101
5.6 Auswertung der Magnetresonanztomographie	102
5.6.1 PD-FSE-Sequenz	102
5.6.2 T2-Sequenz	104
5.6.2.1 T2-Werte des gesamten Acetabulumknorpels beider Seiten	104
5.6.2.2 T2-Werte des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten	105
5.6.2.3 T2-Werte der zonalen Schichtung des Acetabulumknorpels beider Seiten (labral und zentral); Referenzwert für gesunden Knorpel	107
5.6.2.4 T2-Werte des gesamten Acetabulumknorpels der operierten Seite im zeitlichen Vergleich	109
5.6.2.5 T2-Werte des labralen, operierten Bereichs des Acetabulumknorpels im zeitlichen Vergleich	110
5.6.3 T2*-Sequenz	111
5.6.3.1 T2*-Werte des gesamten Acetabulumknorpels beider Seiten	111
5.6.3.2 T2*-Werte des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten	112
5.6.3.3 T2*-Werte der zonalen Schichtung des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten; Referenzwert für gesunden Knorpel	114
5.6.3.4 T2*-Werte des gesamten Acetabulumknorpels der operierten Seite im zeitlichen Vergleich	116
5.6.3.5 T2*-Werte des labralen, operierten Bereichs des Acetabulumknorpels im zeitlichen Vergleich	117
5.6.4 Diffusionssequenz	118
5.6.4.1 Diffusionswerte des gesamten Acetabulumknorpels beider Seiten	118
5.6.4.2 Diffusionswerte des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten	119
5.7 Gegenüberstellung mit der Magnetresonanztomographie	120
5.7.1 Gegenüberstellung der verschiedenen Sequenzen mit der makroskopischen Einteilung nach Outerbridge	120
5.7.1.1 Gegenüberstellung der PD-FSE-Sequenz und der Gradierung nach Outerbridge	120
5.7.1.2 Gegenüberstellung zwischen der T2-Sequenz und der Gradierung nach Outerbridge	121
5.7.1.3 Gegenüberstellung der T2*-Sequenz und der Gradierung nach Outerbridge	123
5.7.1.4 Gegenüberstellung der Diffusionssequenz mit der Gradierung nach Outerbridge	125
5.7.2 Gegenüberstellung der verschiedenen Sequenzen mit der histologischen Befundung nach Mankin	127
5.7.2.1 Gegenüberstellung der PD-FSE-Sequenz und der histologischen Befundung nach Mankin	127
5.7.2.2 Gegenüberstellung der T2-Sequenz und der histologischen Befundung nach Mankin	129
5.7.2.3 Gegenüberstellung der T2*-Sequenz und der histologischen Befundung nach Mankin	132
5.7.2.4 Gegenüberstellung der Diffusionssequenz mit der histologischen Befundung nach Mankin	136
5.7.3 Gegenüberstellung der verschiedenen Sequenzen untereinander	139
5.7.3.1 Gegenüberstellung der PD-FSE-Sequenz und beider Mappingsequenzen T2 und T2*	139
5.7.3.2 Gegenüberstellung der beiden Mappingsequenzen T2 und T2* untereinander	140

5.8 Abbildungsergänzung zu den Resultaten	142
6. DISKUSSION	154
6.1.1 Probenentnahmemethode	155
6.1.2 Operationsmethode	155
6.2 Ergebnisse	156
6.2.1 Radiologie	156
6.2.2 Auswertung mit der Klassifizierung nach Beck	157
6.2.3 Auswertung der makroskopischen Befunde nach Outerbridge	158
6.2.4 Auswertung der histologischen Befundung nach Mankin	159
6.2.5 Immunhistochemischer Nachweis der Spaltprodukte und der Überproduktion des Kollagens Typ II	161
6.2.6 Auswertung der Magnetresonanztomographie	161
6.2.6.1 PD-FSE-Sequenz	162
6.2.6.2 T2-Mappingsequenz	163
6.2.6.3 T2*-Mappingsequenz	165
6.2.6.4 Diffusionssequenz	167
6.2.6.5 Zusammenfassung: Vergleich der verschiedenen Sequenzen untereinander	168
7. SCHLUSSFOLGERUNG	169
8. AUSBLICK	170
9. LITERATURVERZEICHNIS	171
10. ANHANG	178
11. DANKSAGUNG	180

Abbildungsverzeichnis

ABB. 1: DARSTELLUNG DES IMPINGEMENTMECHANISMUS.....	56
ABB. 2: BEISPIELBILDER FÜR VERÄNDERUNGEN DURCH DAS IMPINGEMENT BEIM SCHAF	62
ABB. 3: ENTNAHME DES KNOCHENKEILES MIT ANBRINGUNG DER DOPPELHAKENPLATTE.....	68
ABB. 4: RECHTES ACETABULUM MIT DER EINTEILUNG DER ENTNAHMEZONEN	71
ABB. 5: HISTOLOGISCHE KRITERIEN NACH MANKIN	89
ABB. 6: 3T-HOCHFELD-MRT-GERÄT (GANZKÖRPER – SCANNER)	89
ABB. 7: 8-KANAL KNIESPULE	89
ABB. 8: 3D TRUFISP SEQUENZ	90
ABB. 9: ACETABULUMSEINGANGSEBENE IM MRT UND IM SCHAUBILD.....	90
ABB. 30: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2-WERTE DER REGION A MIT DER GRADIERUNG NACH OUTERBRIDGE	122
ABB. 31: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2*-WERTE DER REGION A MIT DER GRADIERUNG NACH OUTERBRIDGE	123
ABB. 32 UND 33: GEGENÜBERSTELLUNG DER DIFFUSIONSWERTE DER REGIONEN A UND C MIT DER GRADIERUNG NACH OUTERBRIDGE.....	126
ABB. 36: REGRESSION DER T2-WERTE DER LABRALEN TEILS DER REGION C MIT DER ZUNAHME DES MANKINWERTES.....	130
ABB. 37 BIS 40: GEGENÜBERSTELLUNG DER LABRALEN T2*-WERTE DER REGIONEN A UND C MIT DEN KRITERIEN NACH MANKIN UND DIE DARSTELLUNG DER REGRESSION	132
ABB. 41 UND 42: GEGENÜBERSTELLUNG DER LABRALEN DIFFUSIONSWERTE DER REGION A MIT DEN MANKINWERTEN UND DIE DARSTELLUNG DER REGRESSION.....	136
ABB. 43: GEGENÜBERSTELLUNG DER LABRALEN DIFFUSIONSWERTE DER REGION C MIT DEN KRITERIEN NACH MANKIN.....	137
ABB. 45: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2- UND T2*-WERTE UNTEREINANDER.....	140
ABB. 46: GEGENÜBERSTELLUNG DER ZONALEN T2- UND T2*-WERTE UNTEREINANDER.....	141
ABB. 10: LABRUMSCHÄDEN NACH BECK.....	142
ABB. 11: KNORPELSCHÄDEN NACH BECK	142
ABB. 12: LABRUMSCHÄDEN NACH BECK REGIONAL AUFGETEILT	143
ABB. 13: KNORPELSCHÄDEN NACH BECK ZONAL AUFGETEILT.....	143
ABB. 14: BEISPIELBILDER MAKROSKOPISCHER VERÄNDERUNGEN DES ACETABULUMS	144
ABB. 15: BEISPIELBILDER DER IMMUNHISTOCHEMISCHEN AUSWERTUNG.....	145
ABB. 16: PD-FSE MIT ERHÖHTER SINGANLINTENSITÄT IM KNORPEL UND EINRISS DES LABRUMS	146
ABB. 17: GEGENÜBERSTELLUNG DER HISTOLOGISCHEN VERÄNDERUNGEN DES ACETABULÄREN	

UND FEMORALEN KNORPELS MIT DER 2D PD-FSE.....	146
ABB. 18: ABB. 18: KORRELATION DER HISTOLOGISCHEN KNORPELVERÄNDERUNG MIT DER PD FSE	147
ABB. 19: DARSTELLUNG EINER KNORPELLÄSION MIT DEM T2-MAPPING	147
ABB. 20: BOXPLOT DER T2-WERTE DES ACETABULUMS	148
ABB. 21: BOXPLOT DER LABRALEN T2-WERTE DES ACETABULUMS	148
ABB. 22: VERTEILUNG DES T2-WERTES DER VERSCHIEDENEN KNORPELSCHICHTEN IM LABRALEN TEIL DES SEKTOR A.....	149
ABB. 23: DARSTELLUNG DER ZONALEN SCHICHTUNG DES KNORPELS MIT DEM T2-MAPPING (SCHAF 1023 REGION C)	149
ABB. 24: BOXPLOT DER T2*-WERTE DES ACETABULUMS	150
ABB. 25: DARSTELLUNG EINER KNORPELVERÄNDERUNG (SCHAF 1023, REGION A) MIT DEM T2*- MAPPING IM HISTOLOGISCHEM UND MAKROSKOPISCHEM VERGLEICH.....	150
ABB. 26: DARSTELLUNG EINER KNORPELVERÄNDERUNG (SCHAF 1025, REGION C) MIT DEM T2*- MAPPING IM HISTOLOGISCHEM VERGLEICH	151
ABB. 27: BOXPLOT DER LABRALEN T2*-WERTE DES ACETABULUMS	151
ABB. 28: ÄNDERUNG DES DIFFUSIONSQUOTIENT (SCHAF 1023 REGION A)	152
ABB. 29: ÄNDERUNG DES DIFFUSIONSQUOTIENT (SCHAF 1023 REGION C)	152
ABB. 44: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2- UND T2*-WERTE DER REGION A MIT DER PD-FSE- SEQUENZ	153
ABB. 47: PD-FSE MIT EINGESCHRÄNKTER SENITIVITÄT	163

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KRITERIEN NACH OUTERBRIDGE ZUR EINTEILUNG DES KNORPELS	72
TABELLE 2: KRITERIEN NACH BECK ZUR EINTEILUNG DES KNORPELS	73
TABELLE 3: KRITERIEN NACH BECK ZUR EINTEILUNG DES LABRUMS.....	73
TABELLE 4: VORBEREITUNG DER PROBEN FÜR DIE EINBETTUNG.....	75
TABELLE 5: HISTOLOGISCHE KRITERIEN NACH MANKIN	77
TABELLE 6: EINTEILUNG DES MANKINSCORES IN BEREICHE	78
TABELLE 7: LABRUMSCHÄDEN NACH BECK	92
TABELLE 8: KNORPELSCHÄDEN NACH BECK.....	93
TABELLE 9: LABRUMSCHÄDEN NACH BECK REGIONAL AUFGETEILT.....	94
TABELLE 10: KNORPELSCHÄDEN NACH BECK ZONAL AUFGETEILT	95
TABELLE 11: AUSWERTUNG DER VERÄNDERUNGEN NACH OUTERBRIDGE	96
TABELLE 12: HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG MIT DER GRADIERUNG NACH MANKIN.....	97
TABELLE 13: HISTOLOGISCHE AUSWERTUNG MIT DER GRADIERUNG NACH MANKIN IM ZEITLICHEN VERLAUF.....	99
TABELLE 14: IMMUNHISTOCHEMISCHE AUSWERTUNG	101
TABELLE 15: PD-FSE; AUSWERTUNG DER REGION A.....	102
TABELLE 16: PD-FSE; AUSWERTUNG DER REGION C	102
TABELLE 17: PD-FSE; AUSWERTUNG DER REGION B	103
TABELLE 18: T2-WERTE DES GESAMTEN ACETABULUMS	104
TABELLE 19: T2-WERTE DES LABRALEN TEILS DER ACETABULA.....	105
TABELLE 20: T2-WERTE DES ZENTRALEN TEILS DER ACETABULA.....	106
TABELLE 21: ZONALE SCHICHTUNG DER LABRALEN T2-WERTE DES SEKTOR A.....	107
TABELLE 22: ZONALE SCHICHTUNG DER LABRALEN T2-WERTE DES SEKTOR B	107
TABELLE 23: ZONALE SCHICHTUNG DER LABRALEN T2-WERTE DES SEKTOR C	108
TABELLE 24: T2-WERTE DER GESUNDEN KNORPEL IM LABRALEN BEREICH.....	109
TABELLE 25:T2-WERTE DER OPERIERTEN SEITE IM ZEITLICHEN VERGLEICH.....	109
TABELLE 26: LABRALE T2-WERTE DER OPERIERTEN SEITE IM ZEITLICHEN VERGLEICH.....	110
TABELLE 27: T2*-WERTE DER GESAMTEN ACETABULA.....	111
TABELLE 28: T2*-WERTE DES LABRALEN TEILS DER ACETABULA.....	112
TABELLE 29: T2*-WERTE DES ZENTRALEN TEILS DER ACETABULA.....	113
TABELLE 30: ZONALE SCHICHTUNG DER LABRALEN T2*-WERTE DES SEKTOR A	114
TABELLE 31: ZONALE SCHICHTUNG DER LABRALEN T2*-WERTE DES SEKTOR C	115
TABELLE 32: T2*-WERTE FÜR GESUNDEN KNORPEL	115
TABELLE 33: T2*-WERTE DER OPERIERTEN SEITE IM ZEITLICHEN VERGLEICH.....	116

TABELLE 34: LABRALE T2*-WERTE DER OPERIERTEN SEITE IM ZEITLICHEN VERGLEICH.....	117
TABELLE 35: DIFFUSIONSWERTE DER GESAMTEN ACETABULA.....	118
TABELLE 36: DIFFUSIONSWERTE DES LABRALEN TEILS DER ACETABULA.....	119
TABELLE 37: DIFFUSIONSWERTE DES ZENTRALEN TEILS DER ACETABULA	119
TABELLE 38: GEGENÜBERSTELLUNG DER BEFUNDE DER PD-FSE DER REGION A MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	120
TABELLE 39: GEGENÜBERSTELLUNG DER BEFUNDE DER PD-FSE DER REGION C MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	120
TABELLE 40: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2-WERTE DER REGION A MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	121
TABELLE 41: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2-WERTE DER REGION C MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	121
TABELLE 42: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2*-WERTE DER REGION A MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	123
TABELLE 43: GEGENÜBERSTELLUNG DER T2*-WERTE DER REGION C MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	124
TABELLE 44: GEGENÜBERSTELLUNG DER DIFFUSIONSWERTE DER REGION A MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	125
TABELLE 45: GEGENÜBERSTELLUNG DER DIFFUSIONSWERTE DER REGION C MIT DEM OUTERBRIDGESCORE	125
TABELLE 46: GEGENÜBERSTELLUNG DER BEFUNDE DER PD-FSE DER REGION A MIT DEM MANKINSORE	127
TABELLE 47: GEGENÜBERSTELLUNG DER BEFUNDE DER PD-FSE DER REGION C MIT DEM MANKINSORE	128
TABELLE 48: GEGENÜBERSTELLUNG DER LABRALEN T2-WERTE DER REGIONEN A UND C MIT DEM MANKINSORE	130
TABELLE 49: GEGENÜBERSTELLUNG DER LABRALEN T2*-WERTE DER REGIONEN A UND C MIT DEM MANKINSORE	132
TABELLE 50: GEGENÜBERSTELLUNG DER LABRALEN DIFFUSIONSWERTE DER REGIONEN A UND C MIT DEM MANKINSORE	136
TABELLE 51: GEGENÜBERSTELLUNG DER BEFUNDE DER PD-FSE-SEQUENZ MIT BEIDEN MAPPINGSEQUENZEN (T2 UND T2*) DER REGION A	139

Abkürzungsverzeichnis

CNR	contrast to noise ratio
(SS-)DWI	(Steady State-) Diffusion Weight Imaging
ECM	extrazelluläre Matrix
FSE / SE	Fast Spin Echo / Spin Echo
GAGs	Glucosaminoglykane
IGF	insulin-like growth factor
IL-1	Interleukin 1
MMPs	Matrix-Metalloproteinasen
MRI=MRT	Magnetresonanztomographie (Imaging)
NO	Stickstoffmonoxid
PD	Proton Density
PGs	Proteoglykane
OA	Osteoarthritis
SNR	signal to noise ratio
SPGR	Spoiled Gradient Echo
T	Tesla
TE	time echo
TGF	transforming growth factor
TIMP	Tissue inhibitors of matrix-metalloproteinases
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	time repetition

1. Zusammenfassung

Das Femoroacetabuläre Impingement (FAI) ist ein neuerlich beschriebener Pathomechanismus für die Entstehung einer Früharthrose im nichtdysplastischen Hüftgelenk. Dieser Mechanismus beruht auf dem Prinzip einer mechanischen Schädigung des Labrums und Gelenkknorpels, verursacht durch das Zusammenstoßen des nichtsphärischen Teiles des Kopf-Hals-Übergangs mit dem Rand des Acetabulums.

Zur Bestimmung der Knorpelschädigung ist zurzeit die MR-Arthrographie des Hüftgelenks die Methode der Wahl. Diese Diagnostik hat aber einen limitierten Wert, was das Erkennen von Frühschädigungen des Knorpels betrifft. Zur Verbesserung der Knorpeldiagnostik werden einerseits vermehrt Hochfeld-MRT Geräte in der klinischen Routine getestet und sind verschiedene knorpelsensitive Sequenzen beschrieben und angewendet worden, die vor allem auf die Erkennung von makromolekularen und biochemischen Veränderungen abzielen. Ziel der vorliegenden Studie war es diese Sequenzen zu validieren.

Anhand eines bereits validierten Schafmodells war es möglich die Impingementveränderungen zu erzeugen und sowohl makroskopisch, als auch histologisch, an verschiedenen Zeitpunkten zu erfassen. Alle drei neuen, knorpelsensitiven Sequenzen haben sich in diesem Modell zur Frühdiagnostik von Knorpelläsionen bewährt und waren den herkömmlichen, radial rekonstruierten Sequenzen hinsichtlich Sensivität und Spezifität überlegen. Der Vorteil der Standard - Sequenzen lag in der geringeren Anfälligkeit gegenüber Artefakten.

Summary

Femoroacetabular Impingement (FAI) is a recently described pathomechanism for the development of early osteoarthritis in the nondysplastic hip. The osteoarthritic changes are caused by a mechanism which creates mechanical damage of the cartilage. There is a conflict (impingement) between a non-spherical portion of the femoral head/neck junction and the acetabular rim during motion, causing repetitive microtraumas resulting in subsequent lesions of the labrum and the adjacent cartilage.

Up to now, MR Arthrography is the method of choice to assess cartilage damage prior to surgery. However, it has limited value assessing early degenerative changes. In order to improve cartilage assessment high field MRI is more commonly used clinically and new cartilage sensitive sequences have been described and applied. These new imaging techniques aim to assess the biochemical and macromolecular changes of cartilage. The aim of the present study was to validate a MR protocol using novel sequences with 3T high field MRI in order to detect early degenerative cartilage changes.

Based on a previous validated sheep model it was to cause impingement lesions and to evaluate those, both macroscopically and histologically at different time points. All three new cartilage sensitive sequences were able to diagnose early degenerative changes and were superior to the conventional radial reconstructed sequences concerning sensibility and specificity. Standard sequences were less susceptible to artefacts.

2. Einleitung

2.1 Der Gelenkknorpel

Die Funktionsfähigkeit eines Gelenkes hängt von der Integrität aller anatomischen und zellulären Faktoren ab. Hierzu gehören Knochen, Gelenkknorpel, Synovia, Gelenkkapsel und das Gelenk stabilisierende Strukturen wie Bänder und die umgebende Muskulatur. Wenn es zu einem pathologischen Prozess kommt, ist dieser meist auf die Dysfunktion einer oder mehrerer Komponenten zurückzuführen (3).

Der Gelenkknorpel bildet die Oberfläche des Gelenkes und ist zusammen mit der Synovia für die annähernd reibungsfreie Beweglichkeit des Gelenks verantwortlich. Obwohl auch andere Strukturen für die Funktionsfähigkeit eines Gelenks verantwortlich sind, wird meist der Status des Knorpels genommen, wenn es darum geht, den Gesundheitszustand eines Gelenkes zu beurteilen. Einer seiner Hauptaufgaben ist es, die einwirkenden Kräfte auf die gesamte Knorpeloberfläche zu verteilen (3). Bei degenerativen Prozessen, wie einer Osteoarthritis geht diese Eigenschaft verloren (107, 111).

Das Aussehen des gesunden Gelenkknorpels in vivo ist glatt, glasig und er hat eine weisslich opaque Farbe. In manchen Regionen, in denen die Knorpelschicht sehr dünn ist, kann die Farbe leicht pink wirken infolge des durchscheinenden subchondralen Knochens. Obwohl der Knorpel glatt aussieht, befinden sich bei näherer Betrachtung mit einem Elektronenmikroskop auf der Oberfläche Poren, die von grosser Wichtigkeit

sind, da die Ernährung und der Abtransport von Stoffwechselprodukten durch Diffusion geschehen. Der Gehalt an Chondrozyten schwankt typischerweise zwischen 1% und 10%. Der Rest des Knorpels stellt die extrazelluläre Matrix dar, die aus drei Hauptkomponenten besteht: Kollagen, Proteoglykanen und Wasser. Wasser stellt den Hauptbestandteil mit etwa 70% dar. Beurteilt man nur die Trockensubstanz, beträgt der Anteil des Kollagen 50% und der der Proteoglykane 35%. In etwa 10% entfallen auf Glykoproteine, 3% auf Mineralien und jeweils 1% auf Lipide und übrige Substanzen (3).

2.1.1 Mikroskopisches Erscheinungsbild

Mit Hilfe des Mikroskops wird der Knorpel in vier ineinander übergehende Zonen eingeteilt: Die oberflächliche oder tangentielle Zone, die intermediäre oder Übergangszone, die tiefe oder radiäre Zone und die kalzifizierte Zone. Als Kriterien dienen der Gehalt an Chondrozyten und die Kollagenorientierung. Die oberflächliche Zone hat den höchsten Gehalt an Chondrozyten. Sie sind abgeflacht und orientieren sich parallel zur Knorpeloberfläche. Das Kollagen ist stärker verdichtet, als in den tieferen Schichten und die Fasern sind parallel zur Oberfläche ausgerichtet. Die intermediäre Zone ist dadurch charakterisiert, dass die Chondrozyten etwas grösser und rund bis ovoid sind und die Kollagenfibrillen keine klare Orientierungsrichtung haben, jedoch oft bogenförmig in die parallel zur Knorpeloberfläche verlaufenden Fasern übergehen. Die grössten Chondrozyten befinden sich in der radiären oder tiefen Zone und richten

sich ebenso wie die Kollagenorientierung perpendicular zur Oberfläche. In der kalzifizierten Zone sind die Zellen in eine Matrix eingebaut (3).

2.1.2 Bestandteile des Knorpels

2.1.2.1 Kollagen

Kollagen bildet das Gründgerüst für alle anderen Matrixmoleküle. Wie bereits erwähnt, unterscheidet sich die Orientierungsrichtung je nach Schicht. In der obersten Schicht haben die Kollagenfibrillen den kleinsten Durchmesser und sind am dichtesten gepackt, was der Knorpeloberfläche eine hohe Widerstandsfähigkeit verleiht. Durch die spezielle Anordnung entstehen Poren, die das Eintreten von grossen Molekülen, wie zum Beispiel Hyaluronsäure, verhindern, aber anderen Stoffen, wie zum Beispiel Glukose, den freien Übertritt durch Diffusion erlauben. Der Haupttyp des Kollagens ist vom Typ II. Der Anteil beträgt zwischen 90 und 95%. Es besteht aus einem Trimer identischer Kollagenmoleküle. Andere Kollagentypen sind für die Vernetzung, vor allem Kollagen Typ IX, oder als Kernproteine vorhanden. Das Kollagen ist für die grosse Reissfestigkeit des Knorpels verantwortlich (3).

2.1.2.2 Proteoglykane

Proteoglykane stellen einen weiteren grossen Anteil der extrazellulären Matrix dar. Hierbei handelt sich um eine Verknüpfung zwischen Proteinen

und Glucosaminoglykanen (GAGs). Das mit 85% am meisten vorkommende Proteoglykan ist Aggrekan. Die Aggrekanmoleküle sind um ein Hyaluronsäuremolekül angeordnet und werden von kleinen Gruppen von Vernetzungsproteinen zusammengehalten. Es ist hauptsächlich dafür verantwortlich, die Belastbarkeit gegen die Kompressionskräfte sicher zu stellen. Es besteht aus zwei Hauptkomponenten: dem Kernprotein und den GAGs. Die drei überwiegenden GAGs sind: Chondroitin-4-Sulfat, Chondroitin-6-Sulfat und Keratansulfat. Ihre Zusammensetzung ändert sich mit dem Alter. Die GAGs sind kovalent mit dem Kern verbunden. Die hohe negative Ladung der GAGs verursacht eine gegenseitige Abstossung („chemical expansive stress“) und eine hohe osmotische Anziehung von Wasser („Donnan osmotic pressure“). Beide Kräfte zusammen werden als „cartilage swelling pressure“ bezeichnet, welcher fast dem eines Autoreifens entspricht (3) und für die Belastbarkeit des Knorpels verantwortlich ist. In einem Experiment konnte gezeigt werden, dass der Knorpel zwischen 50 und 80% seiner Widerstandsfähigkeit verliert, wenn die Ladungen der GAGs aufgehoben werden (19, 95). Dies verdeutlicht den wesentlichen Einfluss der GAGs auf die mechanischen Eigenschaften des Knorpels.

2.1.2.3 Chondrozyten

Die Morphologie und der Metabolismus der Chondrozyten unterscheiden sich, wie oben bereits beschrieben, je nach Schicht. Sie besitzen zytoplasmatische Fortsätze, welche die biochemischen und

biomechanischen Veränderungen ihrer Umgebung wahrzunehmen scheinen. Diese Fortsätze könnten einen Mechanismus darstellen, auf verschiedenste Beanspruchungen zu reagieren. Es scheint, dass ein geringer mechanischer Stress katabolische, während ein hoher mechanischer Stress anabolische Prozesse in den Vordergrund rücken lässt (3).

Chondrozyten sind normalerweise einzeln oder höchstens zu zweit in Form von Chondronen in die Matrix eingebaut und weisen bei Schafen eine gewisse Regelmässigkeit in der Anordnung auf.

2.1.3. Physiologie des Knorpels

Die Schmierung eines Gelenkes erfolgt über die Gelenkflüssigkeit. Die Inhaltstoffe, die hauptsächlich für die Schmierung verantwortlich sind, sind Hyaluronsäure und Lubricin. Bei der Aufnahme von Gewicht wird Wasser ausgepresst, so dass sich der Gelenkknorpel deformiert und somit wie ein Stossdämpfer wirkt. Dieser Austritt der Flüssigkeit aus der Matrix wird durch die extrazelluläre Matrix gebremst. Das Verhältnis zwischen fester und flüssiger Phase ist somit wesentlicher Faktor für die Integrität des Knorpels. Durch die starke negative Ladung der GAGs wird in der Entlastungsphase wieder Wasser hineingezogen, so dass die Ausgangsform erreicht wird. Dieser Vorgang wird in der Literatur als Exhibition und Imbibition bezeichnet. Beim Auspressen handelt es sich allerdings um keinen linearen Prozess, da sich beim Deformieren auch die Proteoglykane mit ihrer stark negativen Ladung nähern und sich einander abstossen. Zusätzlich zur

Stossdämpfung ist der ständige Flüssigkeitsfluss während der Bewegung von grosser Bedeutung für die Ernährung des Knorpels (3).

2.2 Osteoarthritis (OA)

Die Osteoarthritis stellt per definitionem eine Funktionsstörung eines beweglichen Gelenks dar, die mit Degeneration und letztlich Verlust des Gelenkknorpels einhergeht. Ursachen sind oft multifaktoriell, zum Beispiel veränderte biomechanische Eigenschaften des Knorpels oder auch das Wirken abnormaler Kräfte, die häufig die normalen Reparaturmechanismen des Knorpels überfordern und so zur Degeneration führen (3). Im Hüftgelenk wird dies durch konzentrische und exzentrische Überbelastung des Knorpels ausgelöst (46, 110). Einer der Hauptaufgaben des Knorpels ist es, die einwirkenden Kräfte auf die gesamte Knorpeloberfläche zu verteilen. Bei einer OA geht diese Eigenschaft verloren (107, 111).

Bei einem gesunden Knorpel befinden sich anabole und katabole Prozesse im Gleichgewicht, während bei einer OA katabole Vorgänge überwiegen. Zwei miteinander zusammenhängende Faktoren müssen auf jeden Fall bei der Pathogenese berücksichtigt werden: Eine abnormale mechanische Fehlbelastung und das Zusammenbrechen des Metabolismus. Die Fehlbelastung kann sowohl durch Instabilitäten, als auch durch angeborene Abnormalitäten verursacht werden (3). Im Falle des FAI ist die Ursache ein zu flacher Übergang vom Femurkopf in den Hals, der durch das repetitive Anstossen des Labrums während der Bewegung am Femurkopf-Hals-Übergang zu Mikrotraumen führt (10). Diese Mikroschäden scheinen sich mit der Zeit zu addieren (3).

Obwohl das Kollagen dem Knorpel als Netzwerk dient und ihm seine Festigkeit und Widerstandsfähigkeit gegen Scherkräfte verleiht, wird die

Gesamtkonzentration bei degenerativen Erkrankungen nicht wesentlich beeinflusst (19, 95). Dennoch ergeben sich wesentliche Veränderungen in der molekularen Zusammensetzung des Knorpels. Hierzu gehören der initiale Abbau von Proteoglykanen, der erst den enzymatischen Angriff des Kollagen Typ II ermöglicht und das wiederum durch Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) gespalten wird, und die vermehrte Einlagerung von Wasser. Diese Änderungen in der Zusammensetzung stören die Knorpelfunktion und sind für Fibrillationen und Knorpelerosionen verantwortlich sind, die in späten Stadien der OA auftreten. Im frühen Stadium schwillt der Knorpel durch eine Schädigung des Kollagens zunächst an. Dieses beschädigte Kollagen kann bei einer OA nachgewiesen werden. Deswegen ist weniger die Gesamtkonzentration, als die molekulare Zusammensetzung des Kollagens, von wesentlicher Bedeutung (4, 11, 35, 62, 63, 95, 143).

2.2.1.Mechanismus der Matrixzersetzung

Sowohl Synoviozyten, als auch Chondrozyten, sind in der Lage anabole und katabole Enzyme zu produzieren. Zu diesen Enzymen gehören unter anderem die Prostaglandine (PGs), die Zytokine, die Aggrekanase und die MMPs. Diese Enzyme spielen eine grosse Rolle beim Abbau der Knorpelmatrix und der Entstehung einer OA. Die zeitlichen und quantitativen Zusammenhänge sind allerdings schwer zu erfassen, da in vivo nicht festgelegt werden kann, ob die Enzyme von Synoviozyten produziert wurden, durch den Zerfall von Chondrozyten entstanden sind,

oder beides parallel (3).

Die Chondrozyten sind für den Erhalt des Gleichgewichts zuständig. Im Falle einer OA überwiegen die katabolen Enzyme und bauen Knochenmatrixbestandteile ab. Unter anderem werden Kollagen Typ II und Aggrekan enzymatisch angegriffen, wobei der Verlust von Proteoglykanen das initiale biochemische Ereignis darstellt. Es ergeben sich sowohl quantitative, als auch qualitative Veränderungen der Matrixbestandteile, Hierzu gehören zum Beispiel ein erhöhter Gehalt an Wasser, der zu einer Zunahme der Knorpeldicke (Knorpelschwellung) führt und die Entstehung von Oberflächenfibrillationen (3).

2.2.2 Matrix-Metalloproteinasen

Die MMPs stellen die wichtigste Enzymgruppe bei der Degeneration des Knorpels dar. Hierzu gehören unter anderem die MMP-1 (Kollagenase 1 oder Interstitielle Kollagenase), die MMP-8 (Kollagenase 2 oder neutrophile Kollagenase), die MMP-13 (Kollagenase 3), die MMP-3 (Stromelysin 1), die MMP-10 (Stromelysin 2), die MMP-2 (Gelatinase A) und die MMP-9 (Gelatinase B). Sie spielen sowohl in gesundem Knorpel, als auch bei degenerativen Prozessen, eine grosse Rolle. Sowohl Synoviozyten, als auch Chondrozyten sind in der Lage MMPs zu produzieren. Die hauptverantwortlichen Enzyme beim Abbau der Matrix sind die Kollagenasen und die Gelatinasen (3).

MMP-1 ist in der Lage die Tripplehelix des Kollagens Typ II komplett aufzuspalten. Die MMP-3 ist sogar 10mal aggressiver, was die Aufspaltung

von Kollagen angeht (3). Lin et al. führte eine Studie an reifen Rinderknorpel durch, bei der der PG-Gehalt, die PG-Abbauprodukte, die Kollagenabbauprodukte und der MMP3-Gehalt via Antikörper nach verschiedener Gewichtsbelastung detektiert wurden. Dabei wurde ein vermehrter Zelluntergang in der oberflächlichen Schicht festgestellt, wobei sich die Zellzahl in der tiefen Schicht erhöhte. Es kam zum Verlust von PGs und es wurden Kollagenspaltprodukte detektiert. Der Zelluntergang war mit einem deutlichen Anstieg des MMP3 in der oberflächlichen Knorpelschicht verbunden. Da MMP3 sowohl PG spalten, als auch die Prokollagenase aktivieren kann, kommt es zur Matrixzersetzung und zur PG-Spaltung. Beide Faktoren begünstigen die Entstehung einer OA (83).

Des Weiteren wird die MMP-13 von den Zytokinen Interleukin 1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor (TNF), die Schlüsselmediatoren des katabolen Weges darstellen, aktiviert (3).

Stromelysine sind vor allem für den Abbau von Proteoglykanen bekannt, können aber auch Kollagenabbauprodukte und kleinere Knorpelproteine verstoffwechseln. Die meiste Zerstörung des Aggrekans wird allerdings den Aggrekanasen zugewiesen (3). Aggrekan ist in der Lage Kollagen vor der Zersetzung durch MMPs zu bewahren (118). Somit kommt der Aggrekanase eine initiale Rolle bei der Entstehung einer OA zu (3).

Auch die Gelatinasen haben eine grosse Palette an Substraten. Hierzu gehören z.B. Kollagenspaltprodukte und Elastin (3).

2.2.3 Zytokine

Die wichtigsten katabolen Zytokine sind das IL-1 und der TNF. Bei beiden wurde nachgewiesen, dass sie bei OA vermehrt produziert werden und so die Synthese von MMPs, Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin E2 erhöhen. Zusätzlich verringern beide die Synthese von Aggrekan und Kollagen Typ II. IL-1 verringert auch noch zusätzlich die Synthese von natürlichen antiarthritischen Molekülen, wie den MMPs-Inhibitoren (TIMP) und IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) (3). Bei einer von der Universität Kalifornien durchgeführten Studie wurden Knorpel-explantate junger Rinder mit oberflächlicher (inklusive Knorpeloberfläche), mittlerer und tiefer Knorpelschicht mit und ohne IL-1 α für jeweils eine und drei Wochen inkubiert. Dabei fand man heraus, dass sich die IL-Behandlung auf die Widerstandsfähigkeit des Knorpels, je nach Inkubationszeit und Tiefe des Explantats, verschieden auswirkte. Die Zugfestigkeit und Widerstandsfähigkeit des Knorpels waren bei Explantaten aus der oberflächlichen und mittleren Schicht nach drei Wochen niedriger, jedoch nicht nach einer Woche. Die Mehrheit der Glucosaminoglykane (GAGs) wurden bereits nach einer Woche ins Medium abgegeben, ohne dass ein feststellbarer Verlust von Kollagen oder eine beginnende Zersetzung des Kollagens festzustellen war. Nach drei Wochen hatte bereits eine deutliche Kollagenzersetzung in der oberflächlichen und mittleren Schicht stattgefunden. Auch hier konnte gezeigt werden, dass der Proteoglykanverlust das initiale Ereignis darstellt und vor dem Kollagenverlust stattfindet (137).

Zytokine, die den anabolen Weg fördern, sind unter anderem insulin-like growth factor (IGF) und der transforming growth factor (TGF). Diese fördern die Produktion von Proteoglykanen und Kollagen Typ II. Dadurch können sie hilfreich sein, wenn es darum geht, reparative Vorgänge zu unterstützen (1). TGF β ist in der Lage die Chondrogenese und die Synthese der ECM (extrazellulären Matrix) zu induzieren. TIMP-3 befindet sich in der ECM und stellt den Hauptinhibitor der MMPs und der Aggrekanase dar, welche die hauptverantwortlichen Enzyme beim Kollagen- und PG-Abbau und somit bei der Entstehung einer OA sind (119).

2.2.4 Natürliche Inhibitoren der MMPs und Zytokine

Die biologische Antwort einer Zelle erfolgt, sobald der jeweilige Mediator an einen Rezeptor gebunden hat. Im Falle von IL-1 und TNF kann dieser Vorgang mindestens durch jeweils einen natürlichen Inhibitor verhindert werden. Ein Beispiel für das IL-1 ist der IL-1-Rezeptorantagonist, der zwar eine Affinität zum IL-1-Rezeptor hat, aber dort keine biologische Antwort auslöst. Im Falle des TNF kann der eigentliche Rezeptor auch sekretiert oder von der Membran gelöst werden. Dabei bleibt die Affinität erhalten, aber die biologische Antwort kann nicht mehr stattfinden, da der Rezeptor den Kontakt zur Zelle verloren hat (3).

Wie bei den Zytokinen, existieren auch für die MMPs Inhibitoren, die so genannten „tissue inhibitors of MMPs“ (TIMPs). Diese Antagonisten binden im Verhältnis 1:1 an die MMPs und inaktivieren sie. Diese natürlichen Inhibitoren scheinen eine wichtige Rolle bei den normalen

Regulationsmechanismen zu spielen. Bei Patienten mit OA konnte eine Erhöhung dieser Substanzen im Knorpel festgestellt werden (3).

2.3. MRT Bildgebung Knorpel

Die Diagnose der Knorpelstruktur, insbesondere von Knorpelläsionen, und die Verlaufskontrolle von Knorpelveränderungen ist ein bedeutendes Gebiet im klinischen Alltag und entscheidend für die Indikation und Beurteilung der erforderlichen gelenkerhaltenden Therapie. Besonders in der reparativen und regenerativen Knorpeltherapie ist dies essentieller Bestandteil für die klinische Evaluierung der Therapieformen und für die weiterführende Forschung zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten (49).

Die Arthroskopie wird von vielen Autoren zur Diagnosestellung angeführt und wird durch die makroskopische Begutachtung des Knorpels als Goldstandard betrachtet (38, 108, 127). Diese visuelle Inspektion des Knorpels stellt jedoch einen invasiven Eingriff dar, der zur kontinuierlichen Verlaufskontrolle der Defekte nicht gerechtfertigt ist. Zusätzlich ist sie nicht geeignet Läsionen, die sich im Inneren des Knorpels befinden oder Abnormalitäten der Zusammensetzung des Knorpels zu beschreiben.

Weniger invasive Methoden wie die MR-Arthrographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) sollten bevorzugt werden (122), um Komplikationen wie Hämatomen oder einer septischen Arthritis vorzubeugen (8) und die markostrukturelle Zusammensetzung des Knorpels zu analysieren.

Dadurch ist das MRT die Methode der Wahl zur nichtinvasiven Beurteilung des Gelenkknorpels (77, 122, 123). Sowohl die Beurteilung des Knorpeldefektes und seiner Ausdehnung vor einer möglichen operativen Therapie, als auch der postoperative Verlauf der Knorpelveränderungen

können erfasst werden (2).

Mit verschiedenen MRT-Sequenzen können morphologische Veränderungen des Knorpels wie Knorpelrisse oder das Vorhandensein verschieden grosser Knorpeldefekte erkannt werden. Zusätzlich können verschiedene Sequenzen direkt und indirekt auch biochemische und physiologische Informationen liefern (51).

Diese Möglichkeiten der Knorpeldarstellung (22) werden durch Entwicklungen im Gebiet der hochauflösenden MR-Bildgebung (81), lokaler Gradienten, Radiofrequenzspulen und Geräten mit höherer Feldstärke unterstützt, so dass ein großes Potential zur Verbesserung der Bildgebung im muskuloskeletalen Bereich entstanden ist. Diese neuen Sequenzen in der Knorpelbildgebung beziehen sich vor auf die Struktur, die Zusammensetzung und funktionelle Charakteristik des Knorpels (23), so dass sie vor allem auf die Darstellung der Morphologie mit Schwerpunkt auf die strukturellen und biochemischen Veränderungen abzielen (122).

Da im frühen Stadium einer OA zunächst der Verlust von Proteoglykanen, die vor allem für die Belastbarkeit und Elastizität verantwortlich sind, die Zunahme des Wassergehalts und der Verlust von Kollagenfibrillen im Vordergrund stehen (17, 18, 130), stellen die PGs einen hervorragenden Marker für die Erkennung früher Veränderungen dar. Im Anschluss werden einige dieser Methoden vorgestellt, die verschiedene Eigenschaften des Knorpels und seiner Zusammensetzung zu dessen Darstellung verwenden. Diese Eigenschaften werden durch den Gehalt an Wasser, GAGs oder auch die Orientierung des Kollagens bestimmt. Da sich alle diese Parameter im zeitlichen Verlauf eines degenerativen Prozesses verändern, kann man mit Hilfe verschiedener Sequenzen verschiedene Stadien der

Knorpelschädigung darstellen.

2.3.1. Morphologische Sequenzen

Für die Darstellung von Knorpel werden sowohl T1 und T2-gewichtete Sequenzen, als auch das Proton Density (PD) verwendet. T2-gewichtete Sequenzen haben den Vorteil, dass sie einen guten Kontrast zwischen Synovia und Knorpel bilden. Dies geschieht allerdings auf Kosten der „signal to noise ratio“ (SNR), die eine Einheit für die Intensität des eingehenden MRT-Signals darstellt. Mit dem Einsatz von Fettsättigung, Spincho-Sequenzen (SE-) Fastspinecho-Sequenzen (FSE-) konnten diese Parameter verbessert werden. Die Fettsättigung erhöht den Kontrast zwischen fettfreien und fettreichen Geweben und kann so zur verbesserten Erkennung von chondralen Defekten beitragen (48, 50, 123). Dadurch werden momentan zwei Arten von Sequenzen für am besten zur Detektierung von chondralen Abnormalitäten gehalten: Die FSE-Sequenzen und die Gradientechosequenzen (SPGR-).

2.3.1.1 Fast-Spin-Echo-Sequenz

Es werden sowohl T1-, als auch T2-gewichtete Sequenzen als FSE-Sequenzen eingesetzt. T1-Gewichtete Sequenzen haben eine exzellente, detaillierte Darstellung der Knorpelmatrix, haben aber Defizite in der Darstellung des Kontrastes zwischen Synovia und Knorpeloberfläche. Dies

kann durch Fettsuppression etwas verbessert werden (135, 142).

T2-gewichtete Sequenzen stellen dagegen die Knorpeloberfläche und einen Gelenkerguss sehr gut dar, haben aber Probleme bei der Darstellung der Knorpelmatrix, da einige Knorpelbestandteile sehr kurze T2-Relaxationszeiten haben und so das Signal sehr schnell zerfällt. Diese Bestandteile mit kurzer T2-Relaxationszeit spielen allerdings eine sehr grosse Rolle hinsichtlich der Sensivität von Sequenzen bei der Erkennung von Knorpeldefekten (16, 44, 152). Der Vorteil der SE-Sequenzen liegt in der Unempfindlichkeit gegenüber statischer Magnetfeldinhomogenitäten. Daraus resultiert eine sehr gute Bildqualität. Der Nachteil ist die sehr lange Messzeit und die daraus resultierende Anfälligkeit für Bewegungsartefakte (48, 50).

FSE-Sequenzen nutzen multiple Echos pro Repetitionszeit (TR), um die gleiche Information wie bei SE-Sequenzen schneller zu erhalten. Zwischen den Echos wird der Phasenkodiergradient nochmals kurz eingeschaltet. PD-FSE-Sequenzen rauschen aufgrund von kurzen T2-Werten des Knorpels (39). T2-gewichtete FSE-Sequenzen sind in der Lage Läsionen der Knorpeloberfläche gut darzustellen, aber für die Läsionen der Matrix ergeben sich wiederum Beschränkungen, da der gute Knorpel-Flüssigkeitskontrast wieder auf Kosten des Knorpelsignals geht (15).

Sowohl PD-, als auch T2-FSE mit oder auch ohne Fettsuppression sind in der Lage, Knorpeldefekte darzustellen. Zusätzlich reduzieren die multiplen, refokussierenden Pulse noch das Signal des Knorpels durch den „Magnetization Transfer Effect“. Da dieser Effekt in der Synovia nicht besteht, erhöht er deswegen ebenso den Kontrast zwischen Flüssigkeit und Knorpel. Knorpeldefekte stellen sich in dieser Sequenz als Areale mit

erhöhter Signalintensität dar, wobei Knorpel selber eine intermediäre Signalintensität besitzt (123).

2.3.1.2 Dreidimensionale, fettunterdrückte oder wasserangeregte Gradientenechosequenz

Durch den Einsatz von Gradienten kann eine 3D Darstellung erreicht werden und eine hohe Auflösung kann mit wesentlich weniger Messzeit im Gegensatz zum Spin-Echo-Imaging erreicht werden. Dieses Zeitersparnis reduziert zusätzlich die Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Die Bildgebung mit der 3D-SPGR-Sequenz (Fat-suppressed 3D spoiled gradient echo) hat sich in Studien (33, 124, 146, 13, 123) als hochsensitiv bezüglich Knorpelveränderungen herausgestellt. Es handelt sich hierbei um eine T1-gewichtete Sequenz, die sowohl Sensitivität, als auch räumliche Auflösung verbessert. Obwohl die Untersuchungszeit bereits deutlich durch die Entwicklung stärkerer und besserer Gradienten und das Nutzen der Anregung von Wassermolekülen anstelle der Fettsuppression reduziert worden ist, hat sie immer noch eine lange Untersuchungszeit, die zwischen 5 und 10 Minuten liegt. Zusätzlich ist der Kontrast zwischen Knorpel und Synovia nicht hoch genug, um Veränderungen der Knorpeloberfläche immer zu erkennen (48, 50, 123). Knorpel hat bei dieser Sequenz eine hohe Signal- und die Synovia eine niedrige Signalintensität. Läsionen werden vor allem durch die Veränderung der Kontur und nicht durch eine Änderung der Signalintensität erkannt (123). Hinzu kommt noch, dass sich postoperativ oft Metallabrieb in Gelenknähe befindet und diese Sequenzen

dadurch Artefakte produzieren können, welche die Aussagekraft der Bilder einschränken (48, 50). Um Artefakte zu reduzieren und eine starke T1-Gewichtung zu erhalten, werden bei dieser Sequenz Radiofrequenzspulen verwendet. Das reduziert jedoch in geringem Masse das Signal. Momentan ist dies die gängige Methode für eine quantitative und morphologische Darstellung des Knorpels (24, 37, 97). Im Vergleich zu den momentan benötigten Untersuchungszeiten kann diese Sequenz die Auflösung bei gleicher Untersuchungszeit verbessern.

Die FSE-Sequenz und die 3D-SPGR-Sequenz sind die in der klinischen Routine meist verwendeten MRT-Techniken zur Knorpelbildgebung und werden auch von der International Cartilage Repair Society (ICRS) empfohlen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass beide dieser Sequenzen, die speziell an die Besonderheiten der Knorpelbildgebung angepasst wurden, jeweils Vor- und Nachteile haben. Bei der T1-gewichteten fettunterdrückten 3D-SPGR-Sequenz erscheint der Knorpel signalreicher als die Umgebungsstrukturen (Synovialflüssigkeit, subchondraler Knochen, Markraum), so dass der Knorpel besonders in seiner Dicke gut zu beurteilen ist. Die zum Gelenksspalt scharf abgegrenzte Knorpeloberfläche lässt sich ebenfalls gut beurteilen (34, 122, 123). Die 3D-Bildgebung bietet effektive dünnere Schichtdicken und erlaubt eine Rekonstruktion in allen Ebenen, so dass auch Knorpelvolumenmessungen durchgeführt werden können (113).

Bei der überwiegend T2-gewichteten FSE-Sequenz stellt sich der Knorpel signalärmer als die Gelenksflüssigkeit dar und es ergibt sich ein guter Kontrast zu den Umgebungsstrukturen (117). Die FSE-Sequenz erlaubt

eine bessere Beurteilung der Knorpelbinnenstruktur durch die Visualisierung der T2-Zeiten in den verschiedenen Knorpelschichten (139, 140). Außerdem ist diese Sequenz auch unempfindlicher auf magnetische Suszeptibilitätsartefakte, die besonders bei voroperierten Patienten durch Metalleinbringung oder Metallabrieb entstehen können (2, 117).

2.3.2 Functional and Biomechanic Imaging

2.3.2.1 Proton-Density-Imaging

Der direkteste Weg den Wassergehalt zu messen ist die protonengewichtete Bildgebung. Hierbei liegt die Herausforderung weniger in der Spezifität, als in der Sensivität, da sich im Laufe der Erkrankung der Wassergehalt nicht mehr als 5% verändert. Manche MR-Kontrastmechanismen können Veränderungen bei dieser Darstellungsweise überbetonen (61).

2.3.2.2 dGEMERIC and Sodium(Natrium)-MR-Imaging

Diese Methoden beruhen auf der negativen Ladung der GAGs. Die Zusammensetzung der mobilen Ionen der Knorpelmatrix wird durch die immobilen Ionen (GAGs) beeinflusst. Die Relation der immobilen zu mobilen Ionen verhält sich nach der Donnantheorie. Um die starke negative Ladung der GAGs auszugleichen, ist die interstitielle Flüssigkeit des Knorpels im Gegensatz zu der Synovia oder des Blutes arm an Chlorid-

und reich an Natriumionen (91-94). Da die Ladung der unbeweglichen Phase fast ausschliesslich von den GAGs ausgeht, kann eine Messung der festen Ladung direkt mit dem Gehalt an GAGs in verschiedenen Arealen gleichgesetzt werden. Sowohl das dGEMERIC, als auch das Natrium-Imaging stellen jeweils ein mobiles Ion dar, dessen Gehalt im Knorpel von der Verteilung der GAG abhängt.

Im Falle des Natrium-Imaging ist es ein Kation, das gemessen wird. Dies hat den Vorteil, dass es sich um ein körpereigenes Ion handelt, welches immer im Gleichgewicht mit Blut und Synovia steht und hochsensitiv bezüglich der GAGs ist. Allerdings ist aufgrund der kurzen Relaxationszeit des Natriums das Signal sehr gering, so dass Auflösung und Untersuchungszeit schlechter sind, als bei Methoden, die auf Anionen beruhen. Es wurden allerdings schon vielversprechende Ergebnisse in präklinischen Studien erzielt (12, 14, 66, 125, 132).

Die zeitabhängige Darstellung vom Knorpel mittels Gadolinium – Kontrastmittel zur Ermittlung des Proteoglykangehalts ist hingegen eine Technik, die im klinischen Gebrauch angewendet wird (8, 70). Das dGEMERIC hat gegenüber dem Natrium-Imaging ein vergleichsweise höheres Signal, so dass eine höhere Auflösung und damit eine verbesserte Sensivität erreicht werden können. Nachteilig sind die Injektion des Kontrastmittels und das anschliessende Sicherstellen, dass das Kontrastmittel den Knorpel penetriert hat. In Studien wurde gezeigt, dass 45 – 75 Minuten nach intravenöser Verabreichung und kurzfristiger Belastung des Gelenkes der Gelenkknorpel vollständig penetriert wird. Das geladene Gadolinium diffundiert in Abhängigkeit der Zeit und der Stärke der negativen Ladung der Knorpelmatrix in den Knorpel. Da der Gehalt an

Gadolinium mit Hilfe von T1-Sequenzen dargestellt werden kann, ergibt sich eine negative Korrelation zwischen dem Gehalt an Gadolinium und dem Gehalt an GAG. Diese Technik wurde in Studien validiert, zum einen, indem man Ergebnisse mit intraoperativen Befunden und zum anderen, indem man die gemessenen T1-Werte in vitro mit histologischen Ergebnissen verglichen hat. Beide ergaben hohe Korrelationen. Eine andere Validierung erfolgte durch den Vergleich mit dem Kontrastmittel Gadoteridol, das die gleiche Penetrationszeit bei neutraler Ladung hat und somit gleichmässig in den Knorpel penetriert. Man konnte hier eine ladungsabhängige, unterschiedliche Verteilung des Gadoliniums zeigen (5, 6, 138). Da sich die GAGs vor allem im frühen Stadium einer OA auflösen scheinen, stellt diese Methode eine gute Möglichkeit zur Erkennung von Frühstadien einer OA dar (70, 122). Sie wurde erst kürzlich in einer umfassenden Studie mit Hüftgelenksdysplasien eingesetzt und die Korrelation mit den intraoperativen Befunden war vielversprechend (70). Nachteile der beschriebenen Methode stellen die Reproduzierbarkeit aufgrund der beschränkten Anzahl an Ebenen und der Verlust zusätzlicher Sequenzen für die Beurteilung der Morphologie des Labrums und des Femurkopf-Hals-Übergangs dar.

2.3.2.3 Magnetization Transfer Imaging

Eine weitere neue Technik, die in vitro beschrieben wurde, ist die Verwendung von „T2 magnetization transfer“, um den Kollagengehalt des Knorpels festzustellen (153). In einem Gewebe wie Knorpel existieren zwei

Arten von „Wasserpools“. Zum einen der an Kollagen gebundene Pool und zum anderen die freien Wassermoleküle. Nur die freien Wassermoleküle haben eine genügend lange T2-Relaxationszeit für die Bildgebung. Beim Magnetization Transfer Imaging wird ein off-resonance RF Impuls dazu verwendet, die gebundenen Wassermoleküle zu sättigen. Durch den Austausch mit freien Wasserionen kommt es in Regionen mit intakter Matrix und somit hohem Kollagengehalt zu einem Signalverlust. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Magnetization Transfer Imaging in der Lage ist, zwischen Knorpel und Synovia zu unterscheiden (75, 112, 131). Leider ist diese Art der Bildgebung anfällig für Bewegungsartefakte und die SNR vergleichsweise schlecht, da es sich um ein Subtraktionsbildgebungsverfahren handelt. Dennoch könnte in geschädigtem Gewebe, falls ein unterschiedlicher Kollagengehalt vorhanden ist, eine Änderung der Signalintensität erkannt werden und sich diese Sequenz somit als nützlich zur Erkennung früher Veränderungen einer OA erweisen (54, 78, 149).

2.3.2.4 Magic Angle Imaging

Die Winkelabhängigkeit des T2-Wertes wird als „Magic Angle Effect“ bezeichnet und bietet eine Möglichkeit, die Ultrastruktur des Kollagens darzustellen. Die T2-Relaxation hat eine Abhängigkeit zum Winkel zwischen Dipol und dem Magnetfeld. Diese Winkelabhängigkeit nimmt mit der Summe der gleich orientierten Dipole zu. Dies ist durch die spezielle Anordnung der Fibrillen beim Kollagen der Fall. Durch seine regelmässige Anordnung sind auch die Dipole gleich orientiert. Somit kann

je nach Winkel der Knorpel laminar oder homogen aussehen. Bei einem Winkel von 55° erscheint der Knorpel homogen und heller. Dieser Winkel wird als „Magic Angle“ bezeichnet (27, 37, 43, 53, 58, 59, 80, 102, 126, 150, 151, 154).

Die beste Validierung konnte in einer Studie (154) mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie, dem momentanen Goldstandard, gezeigt werden. Hier konnten signifikante Korrelationen in allen Bereichen festgestellt werden. Dennoch scheint ein klinischer Einsatz dieser Sequenz nicht wahrscheinlich. Zum Ersten müsste eine die Winkelabhängigkeit des T2-Wertes genau erfasst, zum Zweiten müsste eine adäquate Auflösung erreicht und zum Dritten müssten Referenzwerte erfasst werden, mit denen man Bilder vergleichen könnte.

2.3.2.5 T2-Relaxation Time Mapping

Sowohl die T1-, als auch die T2-Relaxationszeiten sind für ein jeweiliges Gewebe in einer gewissen Magnetfeldstärke konstant. Veränderungen dieser Werte kann entweder durch pathologische Prozesse oder durch die Einnahme von Kontrastmittel verursacht werden. Der T2-Wert wird von der Kollagenkonzentration bzw. dem Wassergehalt und der Kollagenorientierung beeinflusst. Obwohl auch andere Faktoren einen Einfluss auf den T2-Wert nehmen können, gibt diese Methode eine Möglichkeit die makromolekulare Ultrastruktur des Knorpels darzustellen (151, 154).

Verschiedene Studien haben die räumliche Verteilung des T2-Wertes im

Knorpel untersucht und dabei festgestellt, dass der Wert in der Übergangszone des Knorpels abnimmt. Ausserdem ändert sich der Wert mit der Orientierung des Magnetfeldes. Lokalisierte Änderungen sind allerdings einer Schädigung der Matrix und einer partiellen Schädigung der Kollagenstruktur zuzuordnen, so dass mit dieser Methode Läsionen erkannt werden können. Diese lokalen Änderungen bei einer Knorpelschädigung werden durch Areale mit höherem und Areale mit geringerem Wassergehalt verursacht (32, 52, 55, 104). Diese sind allerdings schwer in vivo zu erkennen (122). Hier sind noch weiterführende Arbeiten nötig um die klinische Anwendbarkeit dieser Methode zu validieren. Es konnten einige Korrelationen mit Immunhistochemischen Methoden festgestellt werden (23, 122) und diese Methode wird auch vermehrt in Knorpelersatztherapie zur Unterscheidung von Ersatz- und Umgebungsknorpel eingesetzt.

Zur Bestimmung der T2 Relaxationszeiten wird üblicherweise eine Multiecho-SE-Sequenz mit 6 bis zu 30 verschiedenen TE Zeiten verwendet, die mittels einer logarithmischen Ableitung des exponentiellen Verlaufs der Signalabschwächung (monexponentiellen Fitting) zur Bestimmung der T2-Werte führt (134).

2.3.2.6 Diffusion-Weighted Imaging (DWI) und Steady-State-DWI

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit ist das DWI. Das DWI stellt ebenfalls den Gehalt an Makromolekülen hochsensitiv dar (42). Das Prinzip beruht darauf, dass der Transport von Nährstoffen und Abfallprodukten im Knorpel,

da es sich um avaskuläres Gewebe handelt, durch Diffusion geschieht. Ist ein degeneratives Geschehen vorhanden, wird angenommen, dass die Diffusion hierdurch beeinträchtigt wird. Mit zunehmenden Diffusionszeiten verlängert sich der Diffusionskoeffizient, was dafür spricht, dass die Wassermoleküle in ihrer Diffusion gebremst werden. Dies wird bei den verwendeten Diffusionszeiten durch die Ladung der Proteoglykane und möglicherweise durch die Struktur und Bindung des Kollagennetzwerks verursacht. Daher kann angenommen werden, dass bei einer diffusionsgewichteten Darstellung mit Wasser bei einer Knorpelläsion eine räumliche Heterogenität des Knorpels zu beobachten ist. Die vermehrte Diffusion von Wasser wird durch ein vermindertes Signal dargestellt (20, 23). Verschiedene in vitro Studien zeigten die Möglichkeiten dieser Methode, die Knorpelstruktur darzustellen, vergleichend anhand von immunhistochemischen und histologischen Ergebnissen auf. Die Sensitivität bezüglich früher degenerativer Veränderungen konnte nachgewiesen werden (42, 72, 152). Da Knorpel eine kurze T2-Relaxationszeit hat, müsste eine kurze Echozeit (TE) verwendet werden. Durch den Einsatz von Gradienten, die Diffusion erkennen können, erhöht sich allerdings die TE, was sowohl eine geringe Signalintensität und damit eine räumliche Auflösung, als auch eine hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte nach sich zieht. Die Signalintensität kann durch Mehrfachscans (Averages) zwar erhöht werden, macht es dadurch aber zeitintensiv für eine hochauflösende Darstellung im klinischen Gebrauch (21).

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Signalausbeute ist die SS-DWI (Steady state DWI) Bildgebung, die bereits in vivo bei der Darstellung von Kniegelenken verwendet wurde (100). Hinsichtlich der daraus

resultierenden Ergebnisse, scheint es, dass SS-DWI eine hohe SNR und eine starke Diffusionsgewichtung trotz der kurzen T2-Zeit von Knorpel realisieren kann und qualitative Aussagen über die Diffusität getroffen werden können. Dennoch müsste für den klinischen Einsatz die erhältliche Gradientenstärke erhöht werden (8).

Von den verschiedenen beschriebenen Techniken, deren Möglichkeiten meistens in vitro und zum Teil in vivo getestet wurden, konnten derzeit die besten Resultate durch das T2 Mapping, die Diffusionsbildgebung und die dGEMRIC Technik erreicht werden. Des Weiteren werden zurzeit schon klinisch T1 rho Bildgebung und Magnetization Transfer als Techniken zur Beurteilung von Knorpel angewandt, jedoch gibt es noch keine Arbeiten, die konkrete Ergebnisse in grösseren Studien und eine Validität der Sequenzen aufzeigen können.

2.3.3 Hochfeld MRT

Mit der Entwicklung von Geräten mit höherer Feldstärke und der zunehmenden klinischen Verfügbarkeit von Hochfeld 3 Tesla(T)-Systemen erschließt sich besonders in der Bildgebung des Knorpels eine weitere Möglichkeit der Verbesserung. Hochfeld-MR-Systeme mit 3 T liefern ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio=SNR), das etwa linear mit der Feldstärke zunimmt (120, 121). Daraus ergibt sich bei gleicher Untersuchungszeit eine höhere Auflösung, die besonders für die Knorpelbildgebung wichtig ist, oder bei gleicher Auflösung kürzere Untersuchungszeiten, wodurch im gleichen Zeitraum mehr Sequenzen

eingesetzt werden können. Dadurch können einerseits isotrope 3D-Gradientenecho und 3D-FSE-Techniken, die sich durch ein hohes Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (contrast to noise ratio=CNR) des Knorpels zur Umgebung auszeichnen (74), eingesetzt werden, und die Genauigkeit der Diagnostik weiter verbessern. Isotrop bedeutet, dass die Voxel in allen Raumrichtungen dieselbe Dimension aufweisen und somit alle Bearbeitungsmöglichkeiten wie Reformatierung in allen Ebenen ohne Verlust an Auflösung erlauben. Diese isotropen 3D-Sequenzen sind auf Standard-MR-Geräten mit 1,5 T hinsichtlich des SNR-Verhältnisses und der langen Untersuchungszeiten und den damit verbundenen Bewegungsartefakten bisher deutlich limitiert, auf 3 T Systemen jedoch klinisch einsetzbar.

Neben dem Einsatz optimierter 3D-Sequenzen, besteht auch die Möglichkeit der Optimierung der 2D-Sequenzen, indem stärkere Magnetfelder, die eine höhere SNR ermöglichen, verwendet werden. Dieser Wert ist bei einer hochauflösenden Darstellung häufig der limitierende Faktor. Bei der Darstellung von Handgelenken konnte schon gezeigt werden, dass das Verwenden eines 3 T-Gerätes anstelle eines 1,5 T-Gerätes die Sichtbarkeit von Bändern und Knorpel verbessert (81, 128). Zusätzlich macht das Benutzen eines 3 T es möglich, DWI klinisch anzuwenden (144). Momentan existieren erste Veröffentlichungen, was die Anwendung der biochemisch sensitiven Knorpelsequenzen im Hüftgelenk betrifft. Diese beschreibt die dGEMERIC Sequenzen mit den bereits erwähnten Darstellungsgrenzen (70). Eine Arbeit, welche die Anwendung eines 3T-Gerätes für die Hüftbildgebung beschreibt, existiert hingegen nicht. Ein weiterer Faktor der die SNR und damit die Auflösung verbessert sind

Spulen mit eingebauten Gradienten, die stärkere Gradientenfelder erzeugen können. Zusätzlich können diese Gradienten schneller zugeschaltet werden, was eine entscheidende Rolle bei Sequenzen mit einer kurzen TE spielt (23).

2.4 Anatomie des Hüftgelenkes

Das Hüftgelenk ist ein Kugelgelenk, bestehend aus der Hüftgelenkpfanne (Acetabulum), in der sich der Hüftkopf des Femurs bewegen kann. Das Acetabulum wird aus dem Darmbein, Sitzbein und Schambein gebildet. Der knöcherne Rand des Acetabulums ist unzureichend im anterioinferioren Bereich ausgebildet, so dass in diesem Bereich eine Auskerbung entsteht, die von einem transversen Band überspannt wird. Die Zirkumferenz des Acetabulums wird von einem fibroelastischen Knorpelrand umgeben, der als Labrum bezeichnet wird (60). Die vollständige Funktion des Labrums ist noch nicht gut erforscht (73), es reduziert aber die mechanische Belastung des Gelenkknorpels (40, 101). Es besteht aus drei unterschiedlich angeordneten Kollagenschichten, wobei die unterste, die Basalschicht, parallel zum Rand des Acetabulums verläuft. Diese Zusammensetzung ermöglicht eine effiziente Verteilung der wirkenden Kräfte während der Belastung, macht es aber auch für Scherkräfte anfällig, was sich in Labrumrissen, vor allem im Bereich der Basalschicht, äussert (101). Im Querschnitt stellt sich das Labrum dreieckig dar und setzt direkt am Rand des Acetabulums an. Die Dicke des Labrums variiert, wobei es im anterioren Bereich am dünnsten und im posterioren Bereich am dicksten ist. Beim Labrum handelt es sich um eine gut innervierte Struktur (29, 38, 68, 71, 114), weswegen sich Patienten mit einer Labrumpathologie mit mechanischen Hüftschmerzen vorstellen (141). Entlang des belasteten, gewichtstragenden, superioren Teiles des Acetabulums, bedeckt das Labrum den Femurkopf zwischen 5 und 18° (26). Die F urche, die an der

Grenze zwischen dem Knorpel des Acetabulums und des Labrums entsteht, sollte nicht als Knorpelriss fehlinterpretiert werden (29, 68). Um zwischen Defekt und Knorpel-Knochen-Grenze zu differenzieren hilft die parallele Orientierungsrichtung des Kollagens des Labrums zum Gelenkknorpel. Ein Labrumriss stellt sich meist schräger zum Gelenkknorpel dar (101). Der Gelenkknorpel des Acetabulums besitzt eine Hufeisenform, dessen Öffnung in einer Linie mit der Auskerbung des Acetabulums liegt. Im Zentrum des Acetabulums befindet sich die fossa Acetabula, die nicht mit Gelenkknorpel ausgekleidet ist. Sie ist mit Binde- und Fettgewebe bedeckt und stellt den Ansatz des lig. teres dar.

2.5 MRT-Bildgebung des Hüftgelenks

2.5.1 MRT-Darstellung des normalen Hüftgelenks

Bei asymptomatischen Patienten wurde für das Erscheinungsbild des Labrums ein breites Spektrum festgestellt. Hierbei ist allerdings unklar, ob es sich um anatomische Variationen, asymptotische Abnormalitäten oder Belastungsveränderungen handelt.

Bei asymptomatischen Patienten stellt sich das Labrum im Querschnitt überwiegend als dreieckige Struktur mit schwacher und homogener Signalintensität dar. Ebenso finden sich auch rundliche und abgeflachte Formen mit regulärem oder auch irregulärem Rand. Die Form ändert sich auch intra-individuell von anterior nach posterior (1, 26, 79). Mit zunehmendem Alter nimmt die Anzahl der dreieckigen Labra ab. Es wird angenommen, dass es sich hierbei um einen degenerativen Prozess handelt (1, 79). Auch das Fehlen der Labra wurde in 1-14% der Fälle mit einer Zunahme im Alter festgestellt (1, 26, 79). Die Signifikanz dieses Phänomens ist unklar. In einer Studie wurde der Verlust vor allem in der anterosuperioren Region festgestellt und zusätzlich labrale Fragmente identifiziert, die eine dreieckige Form hatten (26).

Eine heterogene, intralabrale Signalintensität kann ebenfalls regelmässig beobachtet werden. Die Heterogenität kann sich auch bis zum Rand des Labrums hinziehen (26, 79). Die Verteilung dieses intralabralen Signals variiert und wird vor allem im superioren Bereich gesehen (26). Eine intermediäre Signalintensität konnte an der Grenze zwischen Acetabulumknorpel und Labrum gesehen werden (60). Die

Intensitätsveränderungen verhielten sich wie die Formveränderungen und nahmen mit zunehmendem Alter zu. Hierbei könnte es sich ebenso um ein degeneratives Phänomen handeln (79). Zur Beschreibung des Knorpels im asymptomatischen Hüftgelenk gibt es keine ausführlichen Aufzeichnungen. Insgesamt werden Dickenunterschiede anhand der unterschiedlichen Lokalisation beschrieben, die mit intraoperativen und histologischen Befunden übereinstimmen.

2.5.2 MRT-Bildgebung von Frühveränderungen des Hüftgelenks

Bei den Frühveränderungen versucht man mittels MRT-Bildgebung die Morphologie des Labrums und des Knorpels darzustellen.

Um labrale Risse klar zu identifizieren, muss die Ausdehnung des Gelenkes bekannt sein. MR-Arthrographie hat hierbei die Feststellung von Rissen vergleichend zum MRI signifikant verbessert. Die Sensitivität und Sensibilität betrugen in einer Studie 90% bzw. 91% im Gegensatz zu 30% und 36% (28). Bei einer retrospektiven Studie von Keeney et al. wurde die Arthroskopie mit der MR-Arthrographie zur Erkennung von Labrumrissen anhand von 102 Patienten verglichen. Hierbei wurden 71% der Labrumrisse und 47% anderer Knorpeldefekte erkannt. Allerdings war eine hohe Variabilität zwischen den Betrachtern zu erkennen (69). Obwohl die Defekte, die nicht erkannt wurden, meist gering waren, ist das Nichterkennen von 23.7% der Labrumrisse bei Keeney et al. klinisch relevant. Die Sensibilität kann sich aber noch mit der klinischen Erfahrung

und dem Verwenden zusätzlicher Ebenen verbessern. Die Arthroskopie wurde in der vorliegenden Studie sowohl als therapeutisches, als auch als diagnostisches Werkzeug empfohlen, sollte aber nur eingesetzt werden, falls die MR-Arthrographie kein eindeutiges Ergebnis liefert (69).

Auch Schmid et al. konnte in seiner Studie eine signifikante Abweichung zwischen den Betrachtern hinsichtlich Sensibilität und Sensivität feststellen. In dieser Studie wurden 42 Hüften auf Knorpeldefekte untersucht. Ein Betrachter konnte 77%, der andere 50% der Knorpeldefekte erkennen. Die Sensivitäten lagen bei 79% bzw. 84% (129). Petersilge et al. und Czerny et al. hatten bei der Erkennung von Labrumdefekten Sensivitäten von 80% bzw. 90%. Die Sensibilität lag bei Czerny et al. bei 91% (28, 114). In einer späteren Studie hatten Czerny et al. eine Sensivität von 91% und eine Sensibilität von 71% (29). Diese Studien zeigen aber nur eine geringere Fallzahl auf und sollten dementsprechend im Zusammenhang mit den anderen Studien bewertet werden.

Bei einer retrospektiven Studie von Mintz et al. wurden Arthroskopie und MRI miteinander verglichen. Dabei wurde die Erkennung von Defekten am Labrum und am Knorpel als Kriterium genommen. 98% bzw. 96% der labralen Defekte konnten mit Hilfe des MRT erkannt werden. Beim femoralen Knorpel waren es innerhalb eines Grades immerhin 92% bzw. 86%, beim acetabulären 88% bzw. 85% der Defekte. Es konnte gezeigt werden, dass die Sensivität des MRI ähnlich der MR-Arthrographie ist (101, 114, 129). Daher stellt das MRI laut Mintz et al. eine effiziente Methode zur Darstellung der Hüfte dar. Die Arthroskopie sollte ebenso wie bei der Arbeit von Keeney et al überwiegend als therapeutisches und nicht als diagnostisches Werkzeug eingesetzt werden. Ausserdem sollte sich das

MRI mit der Entwicklung besserer Spulen in seiner Signalintensität und Auflösung noch deutlich verbessern (101).

Andere Studien zeigen jedoch bei der Erkennung von Labrumrissen eine höhere Sensibilität und Sensivität für die MR-Arthrographie (30), so dass abschliessend die Vorteile klinisch nicht eindeutig zu belegen sind.

Das Standard-MRI in drei Ebenen erlaubt die Darstellung grösserer Pathologien wie Femurkopfnekrosen. Jedoch ergibt sich aufgrund der geringen Auflösung bei grossem Bildausschnitt und der tangentialen Darstellung des Acetabulums und des proximalen Femurs eine mangelhafte Differenzierbarkeit von Strukturen, vor allem im Pfannenbereich (84). Es konnte beobachtet werden, dass standardisierte koronale, axiale und sagitale Schnitt wenig verlässlich bei der Diagnose des FAI sind und stattdessen radial rekonstruierte Ebenen, die senkrecht zur Acetabulumöffnung stehen, genommen werden sollten, um frühe degenerative Prozesse zu erkennen (46, 76, 84). Mit radiären Schnittebenen, die durch den Mittelpunkt der Pfanne gelegt werden, kann der gesamte Pfannenrand orthograd dargestellt werden (84). Durch die Verwendung von Kontrastmittel kann die Erkennung von Labrumrissen noch zusätzlich erhöht werden. Trotz dieser Optimierungen muss eingeräumt werden, dass sich Veränderungen ausserhalb der Äquatorialebene nicht ausreichend darstellen lassen. Dies ist klinisch relevant, da sich Veränderungen häufig kranioventral und kaudodorsal manifestieren (84). Labrumrisse und Veränderungen am Femurkopf-Hals-Übergang können mit Hilfe der radial rekonstruierten MR-Arthrographie ausreichend dargestellt werden, aber vor allem beim Erkennen von Knorpeldefekten ergeben sich Defizite in der Diagnostik (10). Die

derzeitigen radial rekonstruierten, morphologischen Methoden zur Darstellung des Femurkopf-Hals-Übergangs verbessern alle das Verständnis für den Pathomechanismus und die Pathomorphologie des FAI und lassen sowohl eine Abschätzung der Prognose, als auch der intraoperativen Befunde zu. Diese verschiedenen Methoden zur Darstellung der Morphologie sind etabliert und werden routinemäßig zur Diagnose eingesetzt (46, 67, 84). Dennoch ist noch ein erhebliches Potential in der Entwicklung neuer Methoden. Es könnte der genaue Ort festgestellt werden, an welchem die Veränderungen anfangen und damit der Pathomechanismus noch besser verstanden werden. Zusätzlich kann somit früher eingegriffen werden und so Patienten von einem frühen Hüftersatz bewahrt werden.

Für die Beurteilung des Labrums des Acetabulums sind MR-Arthrographie und Sequenzen ohne Kontrastmittel beschrieben. In vergleichenden Studien wurde die MR-Arthrographie immer noch als sicherere Methode zur Diagnose bei der Feststellung von Labrumläsionen festgestellt. Die Unterschiede hinsichtlich Sensibilität und Sensivität sind auf verschiedene Faktoren zurückzuführen. Vor allem verstärkt das Gadolinium den Kontrast zwischen Gelenkkavum und den umliegenden Strukturen (30). Dennoch muss auch die MR-Arthrographie kritisch betrachtet werden. Bei einer Sensibilität zwischen 71% (69) und 95% (30) lässt auch diese keine absolut sichere Diagnose zu. Dazu kommt, dass es eine Variabilität zwischen den Betrachtern gibt (69, 129) und dass es nicht möglich ist, die Orientierung und die Größe der Labrumläsion festzustellen, da lediglich 2D Sequenzen verwendet werden (30). Zusätzlich handelt es sich hierbei um eine invasive Methode, bei der es zur Verletzung von neurovaskulärer Strukturen in der

Umgebung kommen kann (30, 69, 129). Auch die Abgrenzung der verschiedenen Schweregrade ist nicht möglich, da die meisten Auswertungen lediglich das Vorhandensein einer Läsion und die Lokalisation (anteriosuperior, superiolateral, superioposterior), nicht aber den Schweregrad beurteilen. Zusätzlich lassen sich Änderungen der Oberflächenmorphologie, wie Fibrillationen und Veränderungen an der Grenze zwischen Labrum und Knorpel des Acetabulums, nicht erkennen (69).

Die Unterteilung in verschiedene Grade wurde von Czerny et al. für die MR-Arthrographie entwickelt. Als Grad 0 wurden homogene Labra mit geringer Signalintensität, einem dreieckigen Querschnitt, einem normalen acetabular-labralen Übergang und einem normalen perilabralen Sulcus bezeichnet. Grad 1 unterscheidet sich vom Grad 0 durch das Vorhandensein eines intralabralen Signals, das den Rand des Labrums nicht erreicht. Bei Grad zwei befindet sich Kontrastmittel intralabral (28), was für einen Riss spricht (82, 114) und bei Veränderungen dritten Grades hat eine Ablösung des Labrums stattgefunden (28). Die Ablösung des Labrums stellt sich durch eine Kontrastveränderung an der Grenze zwischen Labrum und Knorpel dar (82, 114). Zusätzlich werden die Schweregrade noch in die Typ A und Typ B unterteilt. Typ B Labra sind hypertrophiert und der perilabrale Sulcus ist verwischt (28). Diese Einteilung nach Czerny bezieht sich lediglich auf den Infiltrationsgrad des Kontrastmittels in das Labrum, eine Beschreibung des Risses und eine Veränderung der Signalintensität, korreliert aber keinesfalls mit einer strukturellen Veränderung des Labrums.

Im Gegensatz zu Hüftpathologien wie Osteonekrosen (103) und

Labrumrissen, wie zuvor beschrieben, deren Beurteilung etabliert ist, ist die Beurteilung von Knorpelveränderungen im Acetabulum noch nicht klar festgelegt (8). Für die Erkennung der Läsionen werden, wie bereits zuvor beschrieben, sowohl Sequenzen ohne Kontrastmittel, als auch die MR-Arthrographie verwendet. Es werden 2D- und 3D-Sequenzen als Nichtkontrastmittelsequenzen verwendet, um das Knorpelvolumen und die Knorpeldicke zu messen und so osteoarthritische Veränderungen festzustellen (106). Die Sensitivität dieser Messungen beträgt für Grad 1 Läsionen 49% und für Grad 2 Läsionen 47%, so dass der diagnostische Nutzen relativ gering ist. Mintz et al. hat versucht anhand der Knorpeldicke und der Intensitätsänderung des Signals eine Eingliederung in das Grading nach Outerbridge zu erreichen. Allerdings waren die Ergebnisse nicht zuverlässig, so dass lediglich eine Einteilung in die Grade 1-3 ohne 0 hinsichtlich der Sensitivität in Betracht gezogen wurde (101). Deswegen ergeben sich dieselben Einschränkungen für die Dickenmessung wie bereits oben beschrieben. Indem man Gadolinium Arthrographie verwendet, könnte man die Erkennung von Knorpelläsionen verbessern (129), allerdings kann man auch hier nur eine Aussage treffen, ob eine Läsion vorhanden ist oder nicht. Auch hier lässt sich eine Einteilung in Schweregrade nicht erreichen und sowohl Sensibilität, als auch Spezifität sind nur mäßig. Zusätzlich ergibt sich hier noch eine Grenze bei der Auflösung, besonders wenn es um die Differenzierung zwischen Labrum und Acetabulumknorpel geht (69, 101, 129), da nicht isotrope Sequenzen verwendet werden. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus der SNR aufgrund der verwendeten Feldstärke und der Variabilität zwischen den Betrachtern. Beaulieu et al. beschrieb, wie bereits zuvor erwähnt, die

Ablösung des Knorpels mit Hilfe der MR-Arthrographie und verglich diese Befunde mit intraoperativen Befunden bei vier Patienten (8). Basierend auf der Einteilung der Knorpelablösung nach Beck, der zwischen Ablösungen und Abschlüpfungen unterscheidet, konnten lediglich Abschlüpfungen, nicht aber Ablösungen erkannt werden, bei denen der Knorpel makroskopisch unversehrt, aber beweglich aussieht. Dies wird als Teppichphänomen bezeichnet und vor allem bei Patienten mit einem flachen Femurkopf-Hals-Übergang im anterioren Bereich beim FAI beobachtet (8).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Diagnose von Acetabulumveränderungen im Bereich der Hüfte limitiert ist und dass keine zuverlässigen Einteilungen in Schweregrade existiert.

Obwohl die Arthroskopie als Goldstandard gilt, erfolgt momentan die Standarddiagnose des FAI mit radial rekonstruierten Ebenen der MR-Arthrographie. Hierbei existiert in 88% der Fälle eine Trias von pathologischen Befunden bei Patienten mit FAI. Zum Ersten einen vergrößerten Winkel, der die Abnormalität des Kopf-Hals-Übergangs repräsentiert, zum Zweiten eine Läsion des Acetabulums und zum Dritten eine Läsion des Acetabulumknorpels angrenzend zu der Acetabulumläsion. Kassarian et al. untersuchte in einer Studie das Vorkommen eines Trias bei Patienten mit einem FAI. Hier hatten alle Patienten einen Labrumriss im anterosuperioren Bereich, 93% hatten einen veränderten Winkel und 95% einen Knorpelläsion im anterosuperioren Bereich (67).

2.5.3 Pilotstudien MRT-Bildgebung Hüfte

Das Inselspital Bern ist an mehreren Studien betreffend der Darstellung des Hüftgelenkknorpels und des klinischen Einsatzes von 3 T-MRT im muskuloskeletalen Bereich beteiligt. Zu Beginn der Studien wurde eine hochauflösende, knorpelsensitive 3D MEDIC (Multi Echo Data Image Combination) und eine hochauflösende, knorpelsensitive 3D DESS (Dual Echo in steady state) (56) an einem 1,5 T (Symphony, Siemens, Erlangen) zur Darstellung des Hüftgelenks verwendet. Aufgrund der isotropen Datensätze, war es möglich, die Dicke des Knorpels mit Hilfe einer isotropen Darstellung, auf dem Rotationszentrum basierend, festzustellen und um die Anteversion zu korrigieren (115). Hierbei wurden fünf sagittal und koronal dargestellte Bilder radial rekonstruiert. Zusätzlich war es möglich, die Öffnung des Acetabulums in einer kartesischen Darstellung zu erfassen und acht radial rekonstruierte Bilder zur weiteren Analyse zu erhalten. Die Resultate dieser Studie zeigten, dass die Knorpeldicke in verschiedenen, gewichttragenden Knorpelarealen stark variiert. Es konnte eine signifikante Abnahme der Knorpeldicke in der posterior-lateralen Region des Acetabulumknorpels festgestellt werden, die auch mit den intraoperativen Befunden korrelierte (99).

Diese Erkenntnisse wurden in einer weiterführenden Studie verwendet, in der die Knorpelqualität nach einer sphärischen Osteotomie bei Patienten mit Hüft dysplasie im Vergleich mit einer gesunden Gruppe und der Gegenseite dargestellt wurde. Hier war es möglich Unterschiede der Knorpeldicke bei den operierten Hüften zu erkennen. Neben den

vorhandenen Läsionen konnten Areale mit erhöhter Knorpeldicke festgestellt werden, was auf einen Reparaturvorgang des Knorpels hindeutet. Diese Regionen konnten ebenfalls mit Hilfe des MRI dargestellt werden (115).

Aufgrund dieser Resultate und der begrenzten Darstellbarkeit von Knorpelveränderungen des Acetabulums im Gegensatz zum Labrum, wurde ein spezifiziertes Hüftprotokoll entwickelt und zum ersten Mal bei einer klinischen Verlaufsstudie von Patienten mit SCFE (slipped capital femoral epiphysis) eingesetzt. Grundidee der Studie war es, eine isotrope, knorpelsensitive Sequenz zur Feststellung der Acetabulumöffnung als Localizer zu verwenden, um danach eine radial rekonstruierte PD-TSE perpendicular zur Acetabulumöffnung einsetzen zu können. Die PD-TSE-Sequenz hat sich bei der Darstellung ohne Kontrastmittel von der Labrummorphologie bewährt (136). Da die Acetabulumöffnung mit dem isotropen Datensatz rekonstruiert wurde, konnten auch eine 3D-DESS radial und perpendicular rekonstruiert und mit der PD-TSE verglichen werden (147). Es war bei Patienten mit SCFE möglich Knorpelläsionen, die mit den acetabulären Veränderungen und dem femoralen bone remodelling zu korrelieren waren, darzustellen (148). Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage für eine Verbesserung der Darstellung des Labrums ohne Kontrastmittel. Jedoch war die Auflösung für eine präzise Feststellung der Knorpelqualität und eine getrennte Beurteilung von femoralen und acetabulären Knorpel noch nicht ausreichend.

Aufgrund dieser Tatsache wurde für die zukünftigen Studien ein 3 T-MRT (Siemens, Trio, Erlangen, Germany) verwendet und die am 1.5 T beschriebenen Protokolle optimiert und validiert (86). Bei einem Vergleich

von Patienten mit einer mässigen Osteoarthritis im Hüftgelenk, konnte mit dem 3 T die diagnostische Effizienz im Gegensatz zum 1.5 T gesteigert werden (87, 88). Als Kriterium für die diagnostische Effizienz wurden die Möglichkeit den acetabulären Knorpel, einerseits vom Labrum und andererseits vom femoralen Knorpel, zu unterscheiden und die Darstellung der Knorpelqualität verwendet. Die Verbesserung aller genannten Kriterien war bei dieser Studie statistisch relevant. Demzufolge wurde das 3 T für weitergehende Studien zur der biochemischen Analyse und zum Festellen der Knorpelqualität und der Knorpelmorphologie des acetabulären Labrums verwendet. Diese Untersuchungen wurden sowohl bei Freiwilligen, als auch bei Patienten mit SCFE und Hüftgelenksdysplasie durchgeführt (89). Aufgrund der viel versprechenden Ergebnisse mit dem 3T-MRT im Hüftgelenk und einer kürzlich veröffentlichten Arbeit über die Anwendung von SS-DWI im Kniegelenk, wurde eine Studie für die Validierung von SS-DWI im Hüftgelenk angesetzt. Hierfür wurden die MRI mit den pathologischen und histologischen Befunden der Femurköpfe von Patienten mit schwerer OA, die eine Indikation für einen Hüftgelenkersatz darstellt, verglichen. Zunächst wurden die Patienten mit einem 3 T (Siemens, Trio) mit einer knorpelsensitiven, isotropen 3D-DESS und einer diffusionsgewichteten 3D-PSIF-Sequenz in den druckbelasteten Regionen des zu ersetzenden Hüftgelenks untersucht. Für die makroskopische Beurteilung nach der Entnahme der Hüfte, wurde der Femurkopf in acht Regionen aufgeteilt, die sich nach dem Kopf-Hals-Übergang des Femurs richten. Die Auswertung wurde nach den Kriterien nach Outerbridge durchgeführt. Danach wurden die resezierten Femurköpfe mit vier Pins markiert und mit demselben MRI-Protokoll, nur diesmal auch mit einer

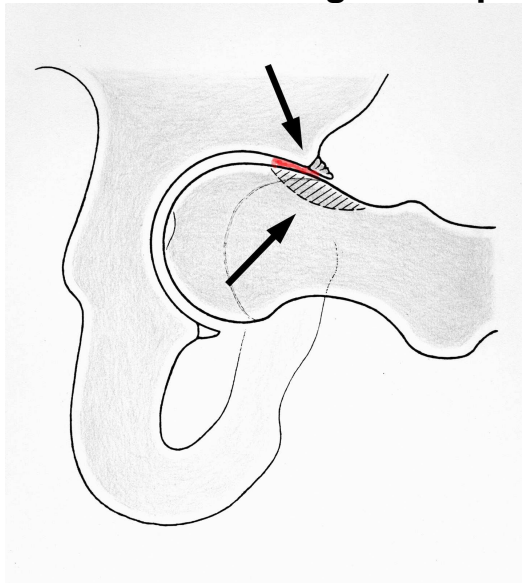
diffusionsgewichteten Sequenz, am selben Tag erneut gescannt. Darauf folgend wurden die Femurköpfe fixiert, in 0.3mm dicke Scheiben verarbeitet und mit Toluidinblau gefärbt (88). Die histologische Auswertung erfolgte nach den Kriterien nach Mankin. Aufgrund des Effektes der anisotropen Diffusion, wurde eine Trace weighted Diffusion-Sequenz (SS-DWI) durchgeführt. Als Ergebnis war eine Korrelation bei normalen Hüften, mittelgradigen und hochgradigen Veränderungen zu erkennen. Bei geringgradigen Veränderungen gab es sowohl falsch positive, als auch falsch negative Bilder. Im Falle von histologischen Veränderungen wurde sowohl in der 3D-DESS, als auch bei der Trace weighted Diffusion eine Veränderung der Signalintensität beobachtet. Bei der 3D-DESS wurde eine Korrelation mit dem Gehalt des Knorpels an Proteoglykanen mit Hilfe der Toluidinblaufärbung festgestellt, allerdings auch eine hohe Anzahl falsch negativer Ergebnisse bei geringgradigen Veränderungen gefunden. Das SS-DWI hat nicht direkt mit der Toluidinblaufärbung und der Knorpeldicke korreliert, aber hat eine signifikant bessere Darstellung von Veränderungen der Knorpelmatrix bei geringgradigen Veränderungen gezeigt (98). Aufgrund dieser Resultate wird bei klinischen Untersuchungen eine radial rekonstruierte Diffusionssequenz perpendicular zu Acetabulumöffnung durchgeführt und kann mit derzeit laufenden Studien mit radial rekonstruierten, knorpelsensitiven Sequenzen und protonendichten Sequenzen verglichen werden.

2.6 Femoro-Acetabuläres Impingement (FAI)

2.6.1 Übersicht

Das FAI hat sich als eine Ursache degenerativer Veränderungen im Hüftgelenk herausgestellt und kommt normalerweise bei jungen Erwachsenen vor (46). Das FAI ist das Ergebnis morphologischer Abnormalitäten des Femurkopf-Hals-Übergangs und des Acetabulum (10). Die histopathologischen Veränderungen fangen typischerweise bevorzugt an zwei verschiedenen Stellen an: Am Übergang zwischen Femurkopf und -hals und am Labrum des Acetabulums (Abbildung 1).

Abb. 1: Darstellung des Impingementmechanismus



Patienten mit einer Labrumpathologie stellen sich mit mechanischen Hüftschmerzen vor, die häufig mit einem Klicken oder Blockaden

verbunden sind. Meist assoziieren die Patienten auch kein akutes Trauma mit den Schmerzen (57, 141). Ursache der Schäden beim FAI ist das Anstossen des asphärischen Teil des Femurkopfes am Rand des Acetabulums während der Bewegung (64, 67, 145). Typischerweise sind die Schmerzen zu Beginn der Erkrankung intermittierend und treten vor allem verstärkt nach erhöhter Belastung, wie einem langem Spaziergang oder sportlicher Aktivität, auf (46).

Es gibt zwei verschiedene Pathomechanismen die beschrieben werden. Einmal das „cam impingement“, das durch einen asphärischen Femurkopf hervorgerufen wird und zum anderen das „pincer impingement“, das von einem zu langen Labrum verursacht wird. Bei ersterem etablieren sich die Veränderungen im antero-superioren Teils des Acetabulumknorpels und dort vor allem am Übergang vom Acetabulumknorpel ins Labrum, was sich im Trennen deren Verbindung äußert. Beim „pincer impingement“ stellt sich eine umlaufende, schmale, streifenförmige Veränderung ein. Deswegen ist die genaue Feststellung des Ortes der Veränderung von klinischer Relevanz (10, 46).

Bei der manuellen Untersuchung zeigen Patienten mit einem FAI fast immer Schmerzen beim so genannten „Impingementtest“. Dabei wird der Schmerz durch gleichzeitige Flexion mit etwa 90°, Adduktion und Innenrotation ausgelöst (8, 46, 69), indem man nach dem Anstossen des Femurkopf-Hals-Übergangs an den Rand des Acetabulums noch einmal kräftig nach innen rotiert und so Scherkräfte auslöst (46).

Patienten mit Hüftschmerzen, die durch Labrumrisse, fokale Knorpeldefekte, eine Synovitis oder nicht ossifizierte Gelenkkörper zeigen typischerweise unauffällige Röntgenbilder (101). Es werden routinemässig eine anterior-

posteriore und eine laterale Aufnahme bei Patienten mit dem Verdacht eines FAI angefertigt. Bei genauerer Betrachtung kann häufig eine knöcherne Erhebung am Femurkopf-Hals-Übergang oder eine verminderte Tallierung in diesem Bereich festgestellt werden (46, 65). Diese befindet sich meist im kranioventralen Bereich und wird als „vermindertes offset“ bezeichnet (65). Dies muss aber nicht der Fall sein, wie bei einer Studie von Beaule gezeigt. Bei dieser Studie wurden vier Patienten mit positiven Impingementtest untersucht. Hier zeigten alle radiographisch keine Anzeichen einer OA und alle Patienten hatten keine Veränderung am Femurkopf-Hals-Übergang. Bei diesen Patienten konnte allerdings mittels MR-Arthrographie Anzeichen einer Knorpeldelamination festgestellt werden, die während der Operation bestätigt wurde (8). Ausserdem können Veränderungen wie die Ossifizierung des Acetabulumrandes beobachtet werden (46).

Andere Möglichkeiten der Diagnosestellung stellen das konventionelle Kontrastströntgen und die MR-Arthrographie dar. Bei Beiden handelt es sich um invasive Methoden. Das Kontrastströntgen wurde traditionell von den Radiologen zur Feststellung von Labrumrissen verwendet, ist aber immer mehr von der MR-Arthrographie abgelöst worden (101).

2.6.2 Therapiemöglichkeiten

Die derzeitigen Behandlungsmethoden sehen eine kausale Therapie vor. Das gesamte Gelenk wird chirurgisch nach Trochanterosteotomie nach ventral luxiert und umfassend auf Läsionen untersucht. Massnahmen

können sowohl den proximalen Femur, als auch das Acetabulum betreffen. Hierzu können sowohl eine Schenkelhalsosteotomie oder eine Verlagerung des Trochanters, als auch eine Resektion des nichtsphärischen Teils des Femurkopfes durchgeführt werden. Der asphärische Teil des Femurkopfes wird reseziert, um das erneute Anstossen des Labrums am Femurkopfhals-Übergang zu verhindern (45, 46, 133). Allerdings werden nur bis zu Grad 1 Veränderungen gute Ergebnisse erreicht (10). Die Einteilung in Grade erfolgt nach einem modifizierten System nach Outerbridge. Grad 0 stellt den gesunden Knorpel dar, Grad 1 eine Erweichung mit Zunahme der Signalintensität, Grad 2 einen oberflächlichen Knorpeldefekt, der weniger als 50% der Knorpeltiefe erfasst, Grad 3 Veränderungen, die mehr als 50% des Durchmessers betreffen und Grad 4 Defekte, die den gesamten Durchmesser betreffen und den subchondralen Knochen freilegen (117). Gerade deswegen ist es von großer Bedeutung eine nicht invasive Methode zu etablieren, die es erlaubt, frühe degenerative Prozesse zu erkennen und in Schweregrade einzuteilen, um so das Fortschreiten der Erkrankung besser zu verstehen und um den optimalen Zeitpunkt für das chirurgische Eingreifen besser festlegen zu können.

2.6.3 Validierung des FAI in einem vorherigen Schafmodell

In einem vorherigen Modell konnte mit Hilfe einer Varisationsosteotomie das FAI nachgestellt werden. Es wurde ein keilförmiges Stück des Femurs, dessen Winkel 15° betrug, entnommen und so der asphärische Anteil des Femurkopfes in die gewichttragende Region gebracht. Die typischen

Labrum- und Knorpelveränderungen konnten an den erwarteten Stellen gefunden werden. Der Schweregrad der Veränderungen stieg mit zunehmendem Zeitraum zwischen Operationszeitpunkt und Schlachtung. Für diese Studie wurden 16 Schafe im Alter von 21 bis 43 Monaten eingesetzt und diese in vier Gruppen mit Zeiträumen von 14, 22, 30 und 38 Wochen aufgeteilt (41).

Die Veränderungen am Acetabulum waren vergleichbar mit denen des Menschen. Bei 14 Schafen kam es zu Labrumschäden, wobei schon ab der 22-Wochen-Gruppe kein Labrum mehr normal war und sowohl Einrisse, als auch die Labrumdegeneration mit der Zeitdauer vermehrt auftraten. Auf der Gegenseite hingegen zeigten nur 2 Schafe Veränderungen. Alle Schafe hatten Veränderungen am Übergang des Knorpels in das Labrum.

Längsrisse und Auffaserungen nahmen mit der Zeitdauer zu, während das Teppichphänomen vor allem bei den frühen Gruppen beobachtet werden konnte. Auch hier wurden auf der Gegenseite nur 3 veränderte Hüften gefunden. Zu Knorpelveränderungen kam es bei 15 von 16 Tieren. In der ersten Gruppe konnten nur Aufrauungen festgestellt werden, aber schon in der zweiten Gruppe kam zu Rissen und Flaps. In der letzten Gruppe konnten dann auch Abrasionen beobachtet werden (41).

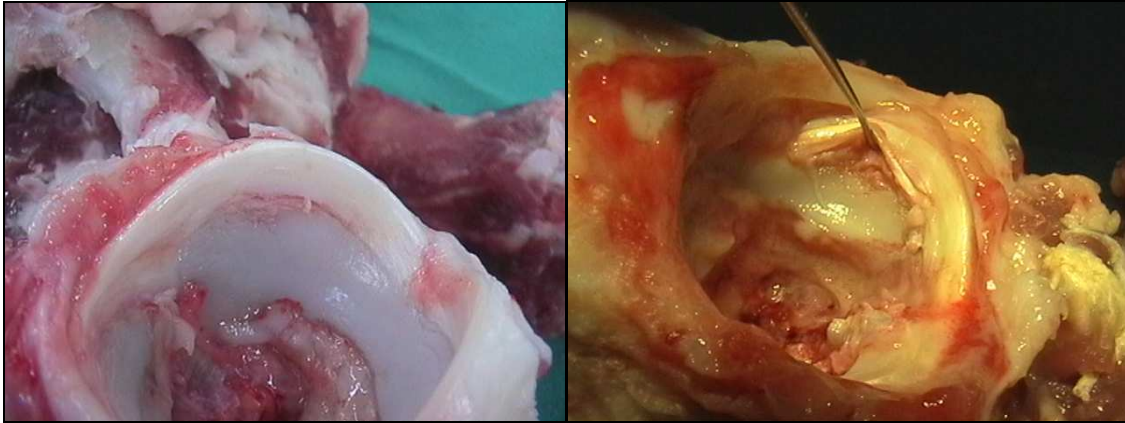
Auch am Femurkopf konnten die erwarteten Veränderungen beobachtet werden. Alle Schafe zeigten zumindest eine beginnende Sattelbildung am Übergang des Femurkopfes in den Hals, die mit fortschreitender Dauer zunahm. Am zentraler gelegenen Teil des Femurkopfkorpels konnten bei 11 von 16 Schafen Veränderungen beobachtet werden. Die Läsionen reichten hier von Rötungen und Malazie bis hin zur Abrasion. Auch hier korrelierte der Schweregrad mit zunehmender Wochenanzahl der Gruppe

(41).

Diese Ergebnisse konnten histologisch validiert werden. Dabei wurden die Kriterien nach Mankin zur Auswertung herangezogen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die labrale Zone der Impingementregion des Acetabulums schon sehr früh geschädigt wurde und sich diese Veränderungen mit der Zunahme der Zeit auf die zentrale Region ausbreiten. Allerdings waren die Veränderungen anfangs schon weiter ausgedehnt, als makroskopisch vermutet. Dies deutet darauf hin, dass die Knorpeldegeneration schneller und ausgedehnter voranschreitet als angenommen und so ein frühes chirurgisches Einschreiten von hoher Bedeutung ist (41).

Die Qualität des Knorpels und der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention beeinflussen entscheidend das spätere Ergebnis (7, 105, 155). Deswegen ist es von grosser Bedeutung eine Möglichkeit zu besitzen, die Knorpelqualität vor der Operation zu erfassen und so die Wahl des Zeitpunktes und die damit verbundene prognostische Aussicht zu verbessern. Das Schaf hat sich als Versuchstier für dieses Modell bewährt, da die beim Menschen vorkommenden Veränderungen reproduziert werden konnten.

Abb. 2: Beispielbilder für Veränderungen durch das Impingement beim Schaf



Rechts ein Schaf aus der 14-Wochen-Gruppe der vorausgehenden Studie mit einer beginnenden Läsionen sowohl am Labrum, als auch am Übergang vom Acetabulumknorpel ins Labrum.

Links ein Schaf aus der 38-Wochen-Gruppe, bei dem das Labrum degeneriert und der angrenzende Knorpel makroskopisch ebenfalls schon stark degeneriert ist.

3. Ziel der Studie

Ziel der Studie war es neue, nichtinvasive MRI-Techniken für die Darstellung früher, degenerativer Veränderungen zu entwickeln und diese mit Hilfe der Histologie und der Immunhistochemie zu validieren. Des Weiteren wurde ein Staging- und Gradingssystem der intraartikulär auftretenden Läsionen aufgrund des FAI angestrebt. Somit bestände die Möglichkeit den Verlauf der Erkrankung besser zu verfolgen und zu verstehen, so dass der ideale Zeitpunkt für einen chirurgischen Eingriff festgelegt werden könnte. Ausserdem könnte man mit Hilfe dieser Sequenzen den postoperativen Erfolg kontrollieren.

4. Material und Methoden

4.1 Aufbau der Studie

In der vorliegenden Studie wurde an 16 Schafen eine Varisations-osteotomie durchgeführt. Die Schafe wurden nach 10, 14, 22 und 30 Wochen euthanasiert und die entnommenen Proben verarbeitet. Jede der Gruppen enthielt 4 Schafe, wobei in der vorliegenden Arbeit nur die 10 und 14-Wochen-Gruppe berücksichtigt wurde. Die Auswertung erfolgte mittels Radiologie, makroskopischer Auswertung, MRI, Histologie und Immunhistochemie. Bei allen Tieren der beiden Gruppen handelte es sich um weibliche Tiere im Alter von $26,5 \pm 3,5$ Monate und das Gewicht zum Zeitpunkt der Operation betrug zwischen 56 ± 6 kg.

4.2 Operation

4.2.1 Operationvorbereitung

Die Tiere wurden etwa zwei Wochen vor der Operation in die Stallungen der MSRU gebracht, um sich ein wenig einzugewöhnen. Eine Blutchemie (Elektrolyte, Enzyme, Stoffwechselprodukte) und ein kleines Hämatogramm, sowie ein allgemeiner Gesundheitscheck wurden jeweils am Tag nach dem Transport durchgeführt. Der OP-Bereich wurde im Allgemeinen etwa drei bis vier Tage vor der Operation geschoren. Am Operationstag wurden die Tiere 45 min vor der OP mit 0.2 mg/kg Xylazin (Rompun 2%, Provet AG, Lyssach, Schweiz) und 0.01 mg/kg Buprenorphin (Temgesic, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) sediert und analgesiert. Nachdem die Wirkung der Medikamente eingetreten war, wurden die Tiere in den Operationssaal verbracht, wo zunächst, nachdem die Stelle mit Chlorhexidinseife (Hibiscrub, SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach/BL, Schweiz) gewaschen, mit Alkohol entfettet und mit Chlorhexidinspray (Hibitane, SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach/BL, Schweiz) desinfiziert wurde, ein Verweilkatheter (Vygonüle S, Vygon, Aachen, Deutschland) gelegt und angenäht (Supramid, B.Braun, Aesculap AG, Tuttlingen) wurde. Jetzt wurden Carprofen 4mg/kg (Rimadyl, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) als Analgetikum und Antiphlogistikum und die beiden Antibiotika Gentamicin 4mg/kg und Penicillin 30000IU/kg (beide G.Streuli & Co., Uznach, Schweiz) zur Infektionprophylaxe in den Verweilkatheter prämediziert. Ausserdem wurden 3ml Tetanustoxoidserum zur Tetanusprophylaxe verabreicht. Die Narkose wurde mit 2mg/kg Ketamin (Narketan, Vetoquinol AG, Bern,

Schweiz) und 0.1 mg/kg Diazepam (Valium, Roche Pharma Ag, Reinach, Schweiz) in der Mischspritze eingeleitet und je nach Bedarf Propofol 2-4 mg/kg nach Wirkung ergänzt. Die Tiere wurden intubiert und die Narkose mit Isofluran und Sauerstoff gefahren.

Dann wurde das Op-Feld nachgeschoren, mit Hibiscrub dreimal gereinigt, zweimal mit Alkohol entfettet und dreimal mit Hibitane und sterilisierten Tupfern desinfiziert. Der den Zugang umgebenden Bereich wurde mit sterilen Tüchern abgedeckt.

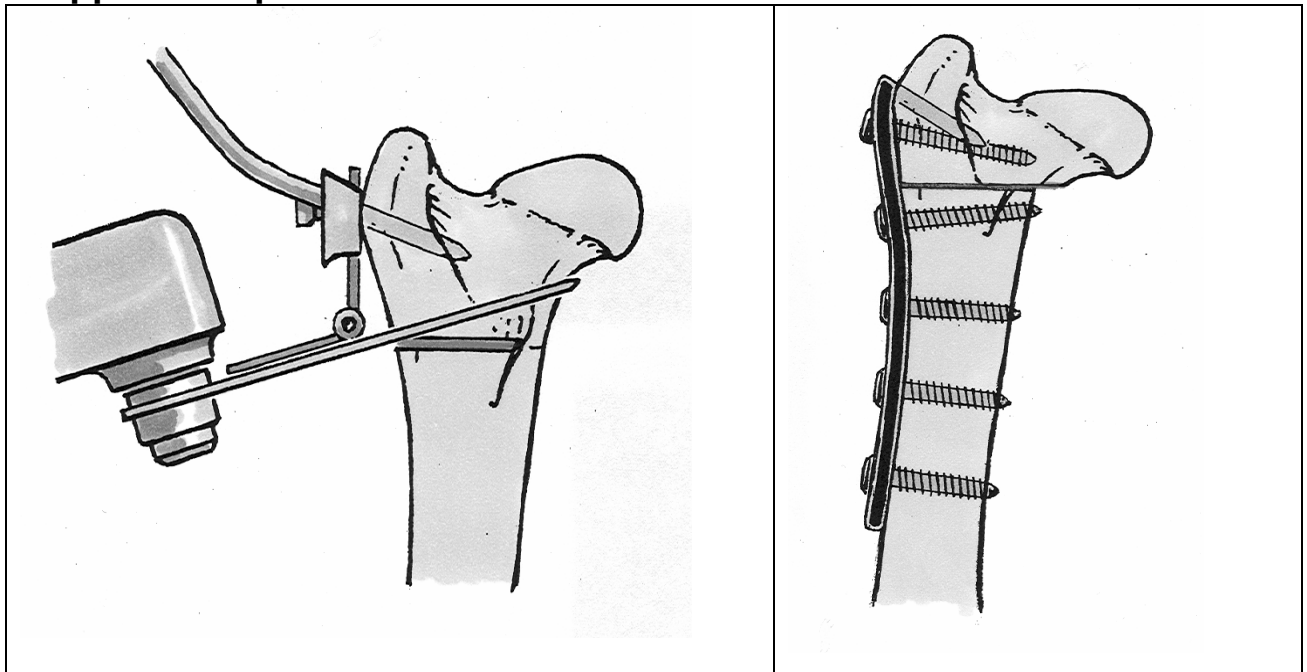
4.2.2 Operationsmethode

Der Zugang für die Varisationsosteotomie erfolgte von lateral, wobei die Schnittführung etwas caudal des Trochanter major begann und der Schnitt in Richtung Kniegelenk verlängert wurde. Dann wurde zwischen dem Vastus lateralis M. quadriceps femoris und dem M. gluteobiceps in die Tiefe bis auf den Knochen präpariert. Um das spätere Anpassen der Hakenplatte zu erleichtern, wurde diese bereits an einem Hüftpräparat eines Schafes vorgebogen. Um die Höhe der Osteotomiestelle festzulegen, wurde der Trochanter minor als Orientierungspunkt aufgesucht und die Osteotomielinie mit einem Kauter markiert. Um später keine Rotation zu erhalten wurden ebenso zwei Kauterlinien orthogonal zur Schnittlinie gezogen. Darauf wurde die Bohrlehre so angesetzt, dass die beiden Bohrlöcher im Trochanter major waren. Es wurden zwei Bohrlöcher mit einem 3.2 mm Bohrer erzeugt und darauf die verschiebbare Führungsplatte für die Osteotomie eingesetzt. Zunächst wurde der 100°-Winkel angesetzt,

so dass der erste Schnitt schräg erfolgte. Während des gesamten Schneidens wurde mit steriler Kochsalzlösung gekühlt. Dabei wurde darauf geachtet, den Kortex noch nicht vollständig zu durchtrennen, so dass das Anbringen des zweiten Schnittes vereinfacht wurde. Danach wurde die Platte etwas nach oben verschoben und mit Hilfe des 90°-Winkels ein Osteotomiekeil von 10° herausgeschnitten. Jetzt wurden die beiden entstandenen Enden des Femurs exakt mit Hilfe der Kauterlinien repositioniert und mit vier Hohmannhebeln stabilisiert. Die Hakenplatte wurde eingesetzt und 5 Löcher gebohrt, eines im Trochanter major und 4 unterhalb der Osteotomielinie, wobei das erste unterhalb der Linie immer auf Kompression gebohrt wurde. Im Bohrloch des Trochanter majors wurde nur der laterale Kortex in das Schraubenloch einbezogen, bei den anderen Löchern beide Kortizes. Die Schraubenlänge variierte je nach Schaf und Position zwischen 26 und 32 mm (Abbildung 3).

Nach dem Anbringen der Platte erfolgte der Wundverschluss mit resorbierbarem Nahtmaterial (Polyglactin, Vicryl 2-0, Johnson&Johnson, Brüssel, Belgien). Der M. vastus lateralis wurde über die Platte und den Knochen positioniert und dort mit einer Kürschnernaht, ebenso wie die Insertionstelle des M. vastus lateralis vernäht. Danach erfolgte das Vernähen der Faszien des M. vastus lateralis und des M. gluteobiceps mit einer Kürschnernaht, wobei die Faszia lata mit einbezogen wurde. Zum vollständigen Wundverschluss wurde noch die Subkutis genäht und anschliessend die Haut mit einem Stapler (Appose ULC, United States Surgical, USA) verschlossen. Um einen zusätzlichen Schutz vor einer Infektion zu erhalten, wurde zusätzlich eine sterile Wundkompressen über der Wunde mit Hilfe eines Staplers befestigt.

Abb. 3: Entnahme des Knochenkeiles mit Anbringung der Doppelhakenplatte



4.2.3. Postoperatives Management

Nach der Operation wurden die Schafe zum Röntgen verbracht und eine Aufnahme der Hüfte im 45°-Winkel angefertigt, um das Ergebnis der Varisationsosteotomie zu begutachten. Danach wurden die Schafe in den Stall und die Hängenetze verbracht. Sobald die Tiere versuchten selbständig aufzustehen, wurden sie nach oben gezogen, so dass nur ein leichter Kontakt des Bodens mit minimierter Gewichtsbelastung vorhanden war. Diese wurde dann erhöht, wenn die Tiere vollständig wach und trittsicher waren. Im Laufe des ersten Tages erhielten die Tiere dreimal im Abstand von 4 Stunden eine Dosis Temgesic® (Buprenorphin) zur Analgesie. Zusätzlich wurden Antibiotika und Carprofen über vier Tage

verabreicht, wobei das Penicillin zweimal täglich verabreicht wurde. Am vierten Tag wurde der Verweilkatheter gezogen. Die Wundkomresse wurde sechs Tage und die Hautklammern zehn Tage post operationem entfernt. Die Hängedauer der Schafe betrug drei Wochen.

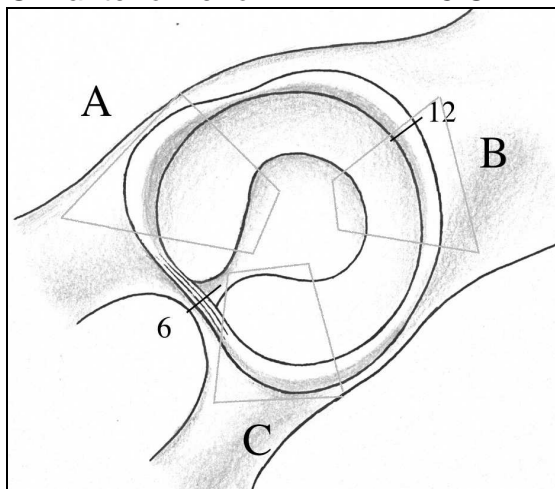
4.3 Probengewinnung

Die Schafe wurden unter Schonung des Lig. capitis ossis femoris, das der Fixation des Femurkopfes im Acetabulum dient, geschlachtet. Hierzu wurden die Schafe im Liegen geschlachtet, da mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit das Aufhängen der Schafe eine partielle oder auch vollständige Ruptur dieses Bandes verursacht. Dies führt zu einem Hämatom im Hüftgelenk, was bereits bei Testläufen mit gesunden Schafhüften mehrfach zu erkennen war und die Auswertung erheblich erschwert oder zum Teil auch stellenweise unmöglich machte. Nach dem Schlachten wurden die Hüftgelenke in geschlossenem Zustand entnommen, eine ventrodorsale und laterolaterale Aufnahme angefertigt und mit einer elektrischen Knochensäge zurechtgesägt. Daraufhin wurden die Hüften in eine Kühlbox mit Kühlakkus und Eis gelegt und zur Fa. Siemens Medical Solutions transportiert, wo die Durchführung des MRI erfolgte. Nach der Durchführung der MRT wurden die Hüften zurück nach Zürich transportiert und dort die Proben für die histologische Auswertung entnommen. Zwischen Schlachtung und der Entnahme der Proben für die Histologie lagen etwa 60 Stunden, wobei sich die Hüften unter ständiger Kühlung befanden. Hierbei bewegte sich die Temperatur knapp oberhalb des Gefrierpunktes. Gemäss der Abbildung 4 wurde das Acetabulum in drei Sektoren geteilt. Aus jedem der Sektoren A bis C wurde nach Abpräparation der Weichteilgewebes ein Stück des Acetabulums mit subchondralem Knochen, Knorpel und Labrum entnommen und in ein 50 ml Plastikröhrchen mit 4% Formalin verbracht, wobei die Formalinmenge die

des Probenvolumens mindestens um ein fünffaches überstieg. Die Entnahme wurde mit einer oszillierenden Knochensäge durchgeführt. Ebenso wurde ein Keil mit subchondralem Knochen und Knorpel aus dem Femur entnommen. Die Entnahmefläche befand sich zwischen der Fovea ligamentum capitis ossis femoris und dem collum femoris. Zusätzlich wurde direkt neben den Entnahmestellen mit Hilfe einer 22er Skalpellklinge ein zirka 1 mm dickes, 3-5 mm breites und 5-10 mm langes Knorpelstück für die immunhistochemische Analyse entnommen. Diese wurden in Kryoröhrchen gelegt und sofort mit Flüssigstickstoff auf -80°C herabgekühlt. Danach wurden die Knorpelproben bei -24Grad bis zur weiteren Verarbeitung tiefgefroren.

Abb. 4: Rechtes Acetabulum mit der Einteilung der Entnahmezonen

A = *posteriosuperior* 7 – 9 Uhr
B = *anteriosuperior* 12 – 2 Uhr
C = *anterioinferior* 4 – 6 Uhr



4.4 Beurteilung makroskopischer Veränderungen

Die Beurteilung der makroskopischen Veränderungen wurde anhand der Kriterien nach Beck et al. (9) und den Kriterien nach Outerbridge (109) ausgewertet.

Die Einteilung nach Outerbridge entstand für die Einteilung der Chondromalacia patellae und wurde dann im Laufe der Zeit als gängiges System für die Einteilung von Knorpelveränderungen in der Orthopädie etabliert. Diese Einteilung entspricht dem Schweregrad der Veränderungen und ist in Tabelle 1 dargestellt (22, 109).

Tabelle 1: Kriterien nach Outerbridge zur Einteilung des Knorpels

Schweregrad	makroskopische Veränderung
Grad I	weicher, geschwollener Knorpel
Grad II	Fragmentierung und Fissurierung der halben Knorpeldicke
Grad III	Fragmentierung und Fissurierung der gesamten Knorpeldicke
Grad IV	Erosion bis auf den Knochen

Die Einteilung nach Beck wird in den folgenden Tabellen 2 und 3 dargestellt. Sie wurde von Beck et al. zur intraoperativen Einteilung von Impingementläsionen entwickelt. Hierbei wird zwischen Läsionen des Labrums und Läsionen des Knorpels des Acetabulums und des Femurs unterschieden (9).

Tabelle 2: Kriterien nach Beck zur Einteilung des Knorpels

Veränderung	Kriterien für die Einteilung des Knorpels
normal	Makroskopisch gesunder Knorpel
Malazie	aufgeraute Knorpeloberfläche, Fibrillation
Debonding	Verlust der Verbindung zum subchondralen Knochen, makroskopisch gesunder Knorpel, Teppichphänomen
Cleavage	Verlust der Verbindung zum subchondralen Knochen, ausgefranste Kanten, Ausdünnung des Knorpels, Flap
Defekt	Defekt über die gesamte Knorpeldicke

Tabelle 3: Kriterien nach Beck zur Einteilung des Labrums

Veränderung	Kriterien für die Einteilung des Labrums
normal	Makroskopisch gesundes Labrum
Degeneration	Ausdünnung oder lokale Hypertrophie, Farbveränderung, Aufrauung
Riss über die gesamte Dicke	komplette Zusammenhanhstrennung des Knorpels vom Rand des Acetabulums
Ablösung	Verlust der Verbindung zwischen dem Knorpel des Acetabulums und dem des Femurs, gut erhaltene Verbindung zum Knochen
Ossifikation	knöcherne Metaplasie, lokalisiert oder verteilt

4.5 Beurteilung mikroskopischer Veränderungen

4.5.1 Herstellung der Präparate

Es wurden wie bereits beschrieben vier Proben je Hüfte entnommen und zunächst mindestens vier Tage in 4%-tigem Formalin fixiert. Danach wurden die Proben dreimal 20 min mit Wasser gereinigt und mit einer Alkoholreihe entwässert.

Vor der Behandlung mit Xylol wurden die Proben in Glasbehälter verbracht. Die Aufenthaltsdauer im Xylol betrug zunächst einen Tag. Danach wurde das Xylol erneuert und die Proben weitere drei Tage im Xylol belassen. Um eine bessere Penetration der Proben zu gewährleisten, wurden die Proben dafür ins Vakuum verbracht.

Anschliessend wurden die Proben ins Polymethylmetacrylat (PMMA) verbracht und unter vier Grad eine Woche lang im Vakuum infiltriert. Die Herstellung des PMMA erfolgte durch das Mischen von Methacrylsäuremethylester (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz), Dibutylphthalat (Merck-Schuchard, Hohenbrunn, Deutschland) und Perkadox 16 (Dr. Grogg Chemie AG, Stetten, Schweiz) im Verhältnis 89.5%:10%:0.5%. Die Substanzen wurden durch 10 min Rühren mit Hilfe eines Magnetrührers in eine homogene Lösung verwandelt.

Die Aufenthaltsdauern in den jeweiligen Stufen sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei allen Angaben handelt es sich um die minimale Verweildauer in der jeweiligen Stufe.

Tabelle 4: Vorbereitung der Proben für die Einbettung

Medium	Verweildauer und Anzahl der Wechsel
Formalin	7 Tage
Wasser	dreimal 20min
50%-iger Alkohol	dreimal 30min
70%-iger Alkohol	zweimal 12h
80%-iger Alkohol	zweimal 12h
90%-iger Alkohol	einmal 12h
96%-iger Alkohol	einmal 12h
100% Alkohol	viermal 12h
Xylol	einmal 1 Tag und dann 3 weitere Tage
PMMA	7 Tage

Als nächster Schritt wurden die Proben in luftdichte Teflonformen gesetzt und mit PMMA übergossen. Sobald die Proben ausgehärtet waren, wurden Plastikrahmen mit Leica Historesin Mounting Medium® auf die Proben geklebt. Die so entstandenen Blöcke wurden aus den Formen entfernt und je ein Dickschnitt und drei Dünnschnitte hergestellt.

Die Dickschnitte wurden mit einer Präzisionsinnenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Deutschland) auf 300 µm gesägt, wobei die Schnittebene der Probenentnahmerichtung entsprach. Anschliessend wurden die Schnitte mit entionisiertem Wasser gereinigt, mit 100%-tigem Alkohol entfettet und auf ebenfalls entfettete Acrylglasplatten (Perspex GS 3mm, Wachendorf AG, Technische Industrieprodukte, Basel, Schweiz) aufgeklebt und anschliessend gepresst (Cementitr® CA 12, Merz + Benteli AG, Niederwangen, Schweiz). Danach erfolgte eine Reduktion auf 40µm,

indem die Proben geschliffen und poliert (Planopol-V 401, Struers A/S, Rodovre, Dänemark) wurden. Nach einer Oberflächenätzung wurden die Proben dann mit Toluidinblau gefärbt.

Die Dünnschnitte wurden mit einem Mikrotom (Leica® RM 2155, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) auf eine Dicke von 5 µm geschnitten. Je ein Schnitt wurde mit der Toluidinblaufärbung und je einer mit der Kossa-/McNeal Tetrachromfärbung gefärbt. Die übrigen Schnitte dienten als Reserveschnitte.

4.5.2 Histologische Beurteilung der Präparate nach Mankin

Sämtliche Dickschnitte, sowie Dünnschnitte, die mit Toluidinblau-O-Färbung gefärbt wurden, sind nach den Mankinkriterien (Tabelle 5) ausgewertet worden (89, 90). Bei der Toluidinblau-O-Färbung bindet das Toluidinblau selektiv an die Chondroitinsulfate. Chondroitinsulfate sind polyanionisch und binden daher basophile, metachromatische Farbstoffe. Die so gebildeten Komplexe ändern ihre Farbe durch Metachromasie. Die Dichte der Färbung korreliert hierbei eng mit dem Proteoglykangehalt des Knorpels (47). Somit kann eine Verringerung des Proteoglykangehalts, der, wie bereits beschrieben, im frühen Stadium der OA entsteht, durch diese Färbemethode dargestellt werden. Auch neu gebildete Proteoglykane enthalten weniger GAG, so dass auch weniger Bindungsstellen vorhanden sind (85) und somit eine Entfärbung der entsprechenden Stellen entsteht. Die Schnitte wurden aufsteigend, zunächst mit der kleinsten (5-fach) Vergrößerung und am Schluss mit der Grössten (40-fach), begutachtet.

Die Einteilung in Mankingrade erfolgte mit der 40-fachen Vergrößerung und ist in der folgenden Tabelle 5, sowie der Abbildung 5, dargestellt.

Tabelle 5: Histologische Kriterien nach Mankin

I	Struktur	Grad
	Normal	0
	Oberfläche unregelmässig	1
	Pannus und Oberfläche unregelmässig	2
	Spalt bis in die Übergangsschicht	3
	Spalt bis in die Radiärschicht	4
	Spalt bis in die kalzifizierte Schicht	5
	totale Dysorganisation	6
II	Zellen	Grad
	Normal	0
	diffuser Zellreichtum	1
	Clusters	2
	Zellarmut	3
III	Toluidin-Blau-O-Färbung	Grad
	Normal	0
	Färbung leicht reduziert	1
	Färbung mittelgradig reduziert	2
	Färbung stark reduziert	3
	keine Färbung sichtbar	4
IV	Integrität der Grenzlinie (Tidemark)	Grad
	intakt	0
	mit Blutgefässen durchbrochen	1

Um die Lokalisation der Veränderung zu beschreiben wurde die Einteilung wie folgt übernommen (41).

Bei Veränderungen im Bereich des **Acetabulums** wurde zwischen **labral** und **zentral** unterschieden, während bei Veränderungen am **Femur** zwischen **zentral** (Nähe fossa lig. capitis ossis femoris), **peripher** (Nähe Femurkopf, -hals-Übergang) und **intermediär** (dazwischen) unterschieden

wurde.

Zusätzlich wurde eine Einteilung getroffen, welche die Mankinscores in Bereiche nach dem Schweregrad der Veränderungen unterteilt. Die Unterteilung wurde, wie in Tabelle 6 dargestellt, getroffen.

Tabelle 6: Einteilung des Mankinscores in Bereiche

Mankinscore	Schweregrad der Veränderung
0 - 1,9	gesunder Knorpel
2 - 4,9	leichte Veränderung (Frühveränderung)
5 - 8,0	milde Veränderung
8,1 - 14,0	starke Veränderung bis hin zum komplett zerstörten Knorpel

4.5.3 van Kossa / McNeal-Färbung

Die Auswertung der Dünnschnitte erfolgte ebenfalls mit Hilfe der Mankingrade. Zusätzlich wurde nach türkisfarbenen Stellen im subchondralen Knochen gesucht. Die van Kossa-Färbung stellt mineralisierten Knochen schwarz dar, die McNeal-Tetrachrom-Gegenfärbung stellt das noch ummineralisierte Osteoid als türkisfarbene Auskleidung zwischen den schwarz gefärbten, subchondralen Knochenbälkchen dar. Bei Reparationsversuchen, wie sie bei einer OA vorkommen, kommt es zu vermehrter Bildung von unmineralisiertem Osteoid. Ausserdem kommt es durch den erhöhten Knochenstoffwechsel zu einer Verbreiterung und Verdichtung des subchondralen Knochens. Die

Kriterien der Auswertung wurden folgendermaßen übernommen. Es wurden die Anzahl der türkisenen Stellen pro Sichtfeld gezählt und somit eine Aussage über den Schweregrad der vorhandenen OA getroffen: 0-10 Stellen wurde als geringe OA, 11-20 als mittelgradige OA und >20 als hochgradige OA gewertet.

4.5.4 Immunhistochemie

Die entnommenen Knorpelchips aus dem Sektor A (7-9) wurden 12h in 4%-tigem Formalin fixiert und danach in Paraffinblöcke eingebettet. Von jedem Paraffinblock wurden 10 Dünnschnitte mit 1-2µm Dicke hergestellt und auf Objektträger gelegt. Je ein Schnitt wurde zur Fixierungs- und Strukturkontrolle mit HE (Hämatoxilin-Eosin) gefärbt.

4.5.4.1 Nachweis von Kollagen Typ II-Überproduktion

Als Reparationsversuch wird im frühen Stadium einer OA vermehrt Kollagen Typ II produziert (96), das jedoch häufig auch schadhaft ist (31). Das vermehrt gebildete Kollagen kann man durch eine spezielle Färbung mit monoklonalen Mausantikörpern nachweisen (96). Hierbei werden die Schnitte zunächst mit einem unspezifischen Antikörper, der an die Epitope von Kollagen II bindet, inkubiert. Daraufhin wurde mit einem sekundären Antikörper, der an den primären bindet, inkubiert und so das Kollagen II farblich sichtbar gemacht. Dabei färbte sich das Kollagen als

zytoplasmatische und perinukleäre rote Flecken (41).

Unter 100-facher Vergrößerung (Leica® DMR, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) wurden die perinukleäre Verfärbungen und die Verfärbung der Matrix mit negativ bis +++ bewertet, wobei auch Zwischenstufen möglich waren.

4.5.4.2 Nachweis von Kollagen Typ II-Spaltprodukten

Nachdem der Reparationsversuch fehlgeschlagen ist, schreitet die Krankheit fort und das Kollagen Typ II wird durch Enzyme gespalten (62). Bei der Spaltung wird die Tripelhelix durch Kollagenasen (MMP-1, MMP-13) entspiralisiert und die α -Ketten nach $\frac{3}{4}$ der Länge gespalten, so dass ein $\frac{3}{4}$ und ein $\frac{1}{4}$ -Fragment entstehen (116). Diese Epitope, die im Rahmen einer OA entstehen, können mit monoklonalen Mausantikörpern nachgewiesen werden (36).

Die Schnitte wurden mit zwei verschiedenen Antikörpern inkubiert.

- 1) mit polyklonalen Kaninchen-Antikörpern (COL 2 $\frac{3}{4}$ C Short)
(IBEX Diagnostics, Montraeal, Kanada)
- 2) mit monoklonalen Mausantikörpern (COL 2 $\frac{3}{4}$ M)
(Dako Cytomation AG, Zug, Schweiz)

Der von Billinghamurst entwickelte Kaninchenantikörper reagiert mit einem Epitop, das am C-terminalen Ende des $\frac{3}{4}$ -Fragments liegt (11). Der von Hollander entwickelte Mausantikörper erkennt eine Aminosäuresequenz, die auf dem $\frac{3}{4}$ -Spaltstück liegt. Dieser Antikörper ist sehr spezifisch, so dass keine Bindung mit denaturierten Kollagentypen I, III und X stattfindet

(63).

Die Schnitte wurden wie in der vorigen Studie (41) unter 100-facher Vergrößerung (Leica® DMR, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) begutachtet. In jedem Sichtfeld wurden die dunkelrot gefärbten Zellen und die Färbung der Matrix, die sich je nach Anzahl der Spaltprodukte zwischen blassrosa und rötlich bewegte, untersucht und bewertet. Je nachdem, wie viele Zellen perinukleär rot angefärbt und wie viel Matrix wolkig, rötlich erschien, wurden die Präparate mit negativ bis +++ bewertet.

4.6 MRT Bildgebung

4.6.1 Gerät und Spule

Für die MRT-Untersuchung der Schafhüften vor der Eröffnung des Gelenkes und die Untersuchung der Acetabula nach der Eröffnung wurde ein 3T-MRT- Ganzkörperscanner (Trio®, Siemens Medical AG, Erlangen, Germany); wie in Abb. 6 dargestellt, verwendet. Die Hüften und die in NaCl-Lösung eingelegten Acetabula wurden mittels einer 8-Kanal-Kniespule (8 Channel Phase Array Coil, INVIVO®), die in Abb. 7 dargestellt ist, gemessen. Dazu wurden die Hüften in der Mitte der Spule positioniert und mittels Lagerungshilfen befestigt. Zusätzlich wurde die Spule auf Grund des geringen Gewichts der Proben mittels Sandsäcken fixiert, um Artefakte durch Vibration zu vermeiden. Die Hüften wurden geschlossen in drei Ebenen mittels einer Standard-PD-FSE-Sequenz gemessen und dann zur makroskopischen Befundung eröffnet. Anschliessend wurden die Acetabula in NaCl-Lösung eingelegt und in den drei Ebenen mittels der Standard-PD-FSE und mittels dreier biochemischer Sequenzen (T2, T2 *, SS-DWI) gemessen (genauere Beschreibung s.u.).

4.6.2 3D-Localizer und Positionierung der Schnittebenen

Um die Vergleichbarkeit der MRT-Auswertung mit den makroskopischen und histologischen Befunden zu erreichen, wurden die Schnittführung der MRT Bildgebung an den oben beschriebenen Auswertungszonen A–C

mittels einer dreidimensionalen, isotropen Sequenz geplant. Die 3D isotrope Sequenz (3D Trufi, genaues Sequenzprotokoll siehe Anhang) hatte eine Auflösung von 1.2 x 1.2 x 1.2 mm. Somit konnten der Acetabulumrand und damit die Acetabulumeneingangsebene mittels eines kartesischen Koordinatensystems auf oblique koronaren und oblique sagittalen Schnitten bestimmt werden (Abb.: 8). Dieses Verfahren wird mittels 2D-MRT-Sequenzen klinisch zur Planung von radiären Sequenzen senkrecht zur Pfanneneingangsebene seit Jahren angewendet (76, 84). Auf der im MRT rekonstruierten Acetabulumeneingangsebene (Abb.: 9) konnten nun eine vergleichbare Einteilung der Zonen A-C anhand der knöchernen Strukturen vorgenommen werden. In diesen Zonen konnten nun alle hochauflösenden 2D-Sequenzen in gleicher Position orthograd geplant werden. Dadurch können die MRT-Ebenen mit den makroskopischen Befunden verglichen werden und sind in einer vergleichbaren Ebene wie die histologischen Schnitte dargestellt.

4.6.3 Sequenzprotokoll (mit Parametern)

Es wurde sowohl für die geschlossene Hüfte, als auch für die in NaCl eingelegten Acetabula, das gleiche morphologische Sequenzprotokoll gefahren. Die 2D-Sequenzen wurden alle mit einem FoV von 120 mm und einer Matrix von 512 x 512 gemessen, um eine hohe Auflösung (0.23 x 0.23 x 4 mm) für die Unterscheidbarkeit der Knorpelstrukturen zu erreichen.

2D Localizer (axial / sagittal / koronar):

FoV 350, TR 15 ms, TE 5 ms, 1,4 x 1,4 x 8 mm

3D T2 Trufi Localizer

FoV 160, TR 8.01, TE 3.47, 1.2 x 1.2 x 1.2 mm

2D PD TSE

FoV 120, TR 1900 ms, TE 16 ms, 0.23 x 0.23 x 4 mm

Die in 0.9%-tige Natriumchloridlösung eingelegten Acetabula wurden dann zusätzlich zur hochaufgelösten PD-FSE-Sequenz mittels der drei biochemisch sensitiven Knorpelsequenzen in den gleichen Ebenen und der gleichen Auflösung gemessen:

2D SE (Spin Echo) – MC (Multi Contrast)

TR: 597 ms, TE 1-6: 14.3, 28.6, 42.9, 57.2, 71.5, 85.8

2D GRE (unterschiedliche TE)

TR: 132 ms, TE 1-6: 4.6, 10.88, 17.16, 23.4, 29.6, 36.0

Steady State Diffusion Weighted PSIF

TR: 14.80 ms, TE: 6.02 ms, Diffusion Moment 75 mT/m*ms (0, 45, 115)

Diffusion Direction Phase / Read

Um die semi-quantitative Auswertung des Diffusionsverhalten darstellen zu können, wurde die SS-DWI-Sequenz mit zwei unmittelbar aufeinanderfolgende Messungen dargestellt. Die eine wurde mit keinem (0) und die andere mit $75 \text{ mT} \cdot \text{ms} \cdot \text{m}^{-1}$ monopolarem Diffusion-Gradienten-Moment gemessen.

Um die Ausrichtung des Diffusionsgradienten zu quantifizieren, wurden diese sowohl in Phasenrichtung, als auch Leserichtung gemessen. Eine ausführliche Beschreibung der Sequenzparameter der einzelnen Sequenzen befindet sich im Anhang.

4.7 MRT-Auswertung

Die Auswertung der MRT-Sequenzen erfolgte an einer klinischen Befundstation (Leonardo® Workstation, Siemens Medical AG, Erlangen, Germany) mittels zwei Betrachtern.

Aufgrund der Planung der MRT-Schnitte, konnten die gleichen Zonen A–C im Acetabulum wie in den histologischen Schnitten und der makroskopischen Auswertung bestimmt und analysiert werden. Zum Vergleich mit den histologischen wurden in den Zonen A und C zwischen labral nahen Anteil und zentralem Anteil unterschieden und die Analyse in diesen Zonen getrennt durchgeführt. Dadurch konnten die Ergebnisse sowohl mit den makroskopischen, als auch den histologische Ergebnisse korreliert werden.

4.7.1 Auswertung der PD-FSE-Sequenz

Die PD-FSE Sequenz wurde anhand einer qualitativen Auswertung eingeteilt, die Veränderungen der Signalintensität und Morphologie des Knorpels beschreibt. Je nach Signalintensität und Veränderung der Knorpeloberfläche wurde zwischen den verschiedenen Graden der Knorpelschädigung, wie in der folgenden Übersicht dargestellt, unterschieden.

Grad 0	Normal, homogenes Signal
Grad 1	Signalalteration
Grad 2	Oberflächenveränderungen (Fibrillation)
Grad 3	Substanzverlust
Grad 4	Kompletter Substanzverlust

4.7.2 Auswertung der Mapping-Sequenzen (DIFF, T2, T2*)

Die Auswertung der biochemischen Knorpelsequenzen erfolgte in zwei Schritten: Im ersten Schritt wurden aus den Daten „Maps“ berechnet, die Relaxativität bzw. die Diffusivität quantifizierbar darstellen. Im zweiten Schritt wurden diese „Maps“ dann mittels „region of interest (ROI)“ Analyse und zonaler Variation ausgewertet.

Die T2- und T2*-Relaxationszeiten wurden mittels eines mono-exponentiellen “weighted linear least squares (WLLS)” Algorithmus bestimmt (156, 157). Diese Methode benutzt den natürlichen Logarithmus vom Signal und leitet daraus den “weighted linear least squares fit” ab.

Für die Diffusionsbildgebung wurde ein semi-quantitativer Ansatz gewählt. Um das Diffusionsverhalten im Knorpel darzustellen wurde basierend auf einer pixel-by-pixel Basis ein Quotient-Bild berechnet.

„non-diffusion weighted“-Bild / “diffusion-weighted“-Bild

Die T2 -, T2* Relaxationszeiten und die semi-quantitative Diffusionsquotienten wurden dann mittels einer „region of interest (ROI)“ Analyse weiter ausgewertet. Dafür wurde in den zu untersuchenden Knorpelarealen eine Fläche eingegrenzt (ROI) und der Mittelwert dieser Fläche bestimmt. Dieser stellt dann die T2-, T2*-Relaxationszeiten, bzw, die Diffusivität in dieser Region dar. Diese wurde in den oben beschriebenen Zonen und Anteilen durchgeführt.

Zusätzlich wurden in den untersuchten Regionen noch die zonale Verteilung der Werte, d.h. von subchondral über intermediär bis hin zur Oberfläche bestimmt, um mögliche Rückschlüsse der Werte auf die zonale Knorpelstruktur zu erhalten (156). Diese Auswertung ist in Abbildung 9 dargestellt.

4.8 Statistiken

Sämtliche Korrelationen und statistische Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS Version 12 (MacIntosh) erstellt.

4.9 Abbildungsergänzung zu Material und Methoden

Abb. 5: Histologische Kriterien nach Mankin

Die Abbildungen zeigen folgende Strukturen von links nach rechts und von oben nach unten:

gesunder Knorpel (1), diffuser Zellreichtum (2), Pannus (3), Clusterbildung (4), Spalt bis in die Übergangsschicht (5), Verringerung der Farbintensität (6) und ein durchbrochenes Tidemark (7)

Die Abbildungen 1,2,3 und 7 sind in 10-facher, die übrigen in 40-facher abgebildet Vergrößerung

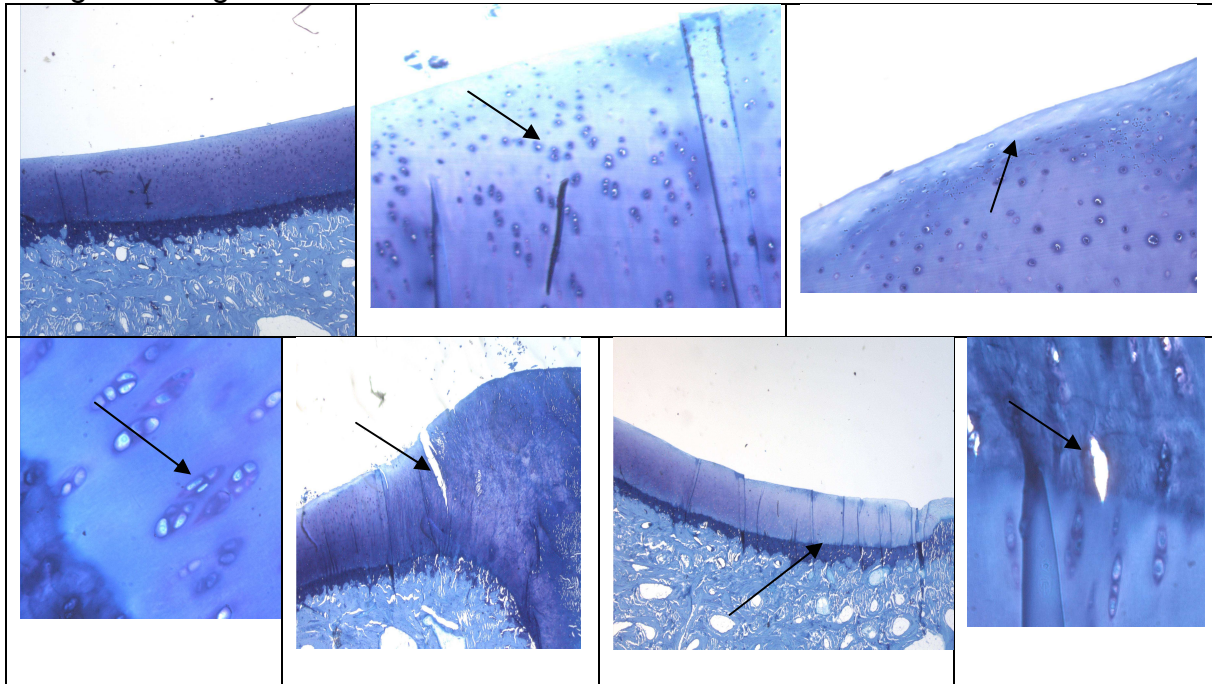


Abb. 6: 3T-Hochfeld-MRT-Gerät (Ganzkörper – Scanner)

Abb. 7: 8-Kanal Kniespule



Abb. 8: 3D Trufisp Sequenz

Bestimmung der Pfanneneingangsebene anhand der isotropen 3D Trufisp Sequenz im oblique coronaren und oblique sagital rekonstruierten Schnitt

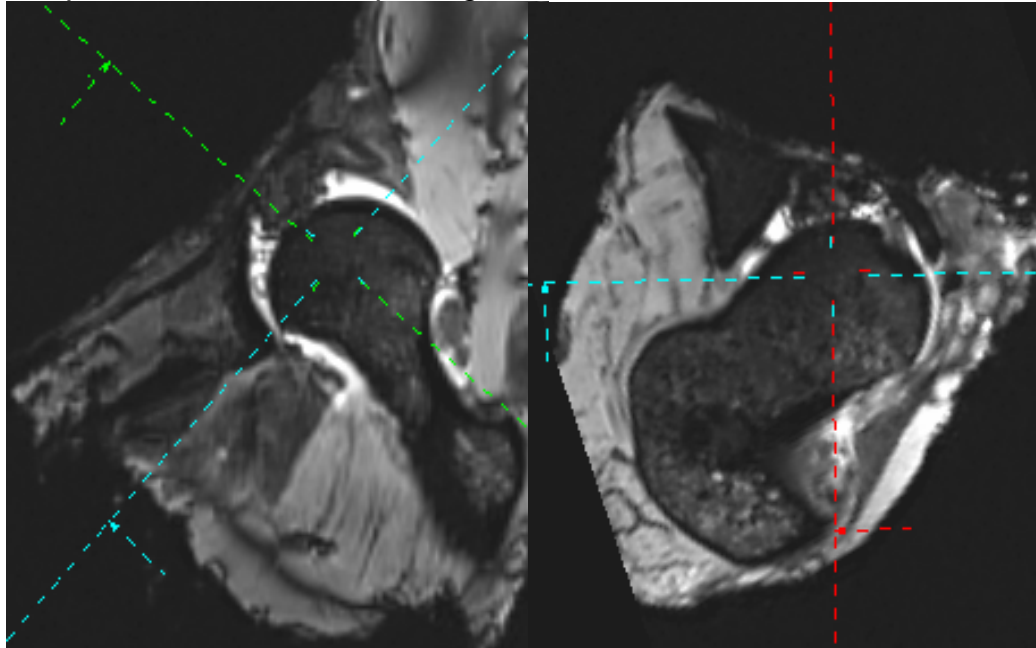
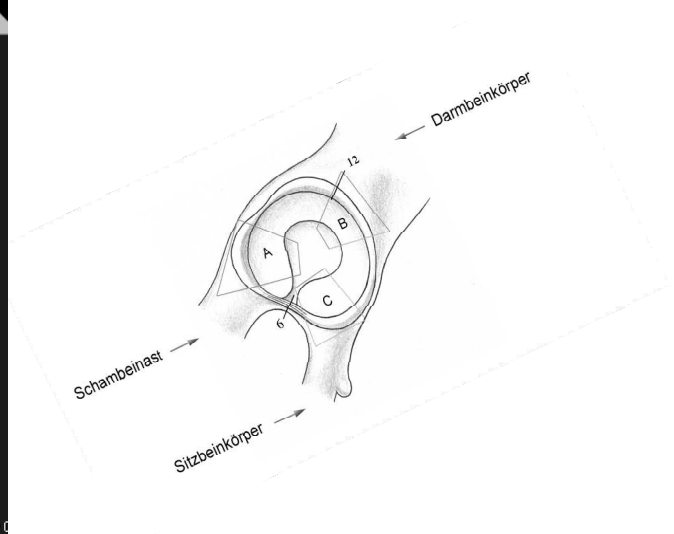
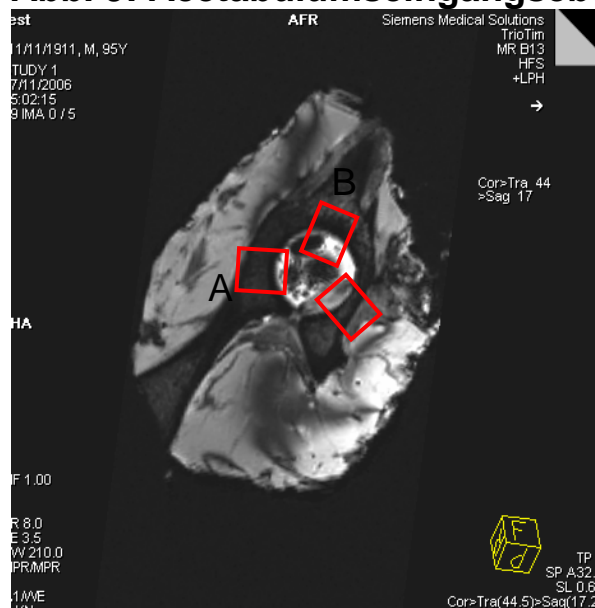


Abb. 9: Acetabulumseingangsebene im MRT und im Schaubild



5. Resultate

5.1 Operation

Alle acht Operationen verliefen ohne grössere Zwischenfälle. Lediglich bei dem Schaf 1029 kam es zum Abbrechen des Bohrers im Trochanter majus, so dass das Messen des Hüftgelenkes in geschlossenem Zustand nicht möglich war.

Postoperativ mussten zwei Schafe euthanasiert werden. Das Schaf 1031 wurde aufgrund starker Dyspnoe und das Schaf 1032 nach Implantatversagen euthanasiert. Beide wurden durch die Schafe 1033 und 1034 in der 14-Wochen-Gruppe ersetzt.

5.2 Radiologie

Die Röntgenbilder aller Schafe zeigten keine Zeichen eines Implantsversagen. Die Qualität der Röntgenbilder war gut. Auf allen Bildern konnte die korrekt durchgeführte Osteotomie zufriedenstellend dokumentiert werden, wobei eine genaue Bestimmung der Grösse des Keils aufgrund der Variation der Röntgenbilder hinsichtlich des Winkels limitiert war. Im Gelenk zeigten sich keine Anzeichen arthrotischer Veränderungen.

5.3 Makroskopische Auswertung

5.3.1 Deskriptive Auswertung: Impingemententeilung nach Beck et al.

5.3.1.1 Vergleich der Schäden der operierten Seite gegen die Schäden der nicht operierten Seite des gesamten Acetabulums

5.3.1.1.1 Labrumschäden

Tabelle 7: Labrumschäden nach Beck

Labrum	Operierte Seite	nicht operierte Seite
normal	4	7
Degeneration	4	1
Längsriss	0	0
Ablösung	0	0

Wie in Tabelle 7 und Abbildung 10 dargestellt, wiesen 4 von acht Schafen Veränderungen auf der operierten Seite auf, wobei auf der nicht operierten Seite nur ein Labrum Veränderungen zeigte. Bei keinem Schaf kam es zu Längsrissen oder Ablösungen auf der operierten Seite. 4 Schafe zeigten degenerative Veränderungen des Labrums auf der operierten Seite.

5.3.1.1.2 Knorpelschäden des Acetabulums

Tabelle 8: Knorpelschäden nach Beck

Knorpel	operierte Seite	nicht operierte Seite
normal	0	7
Malazie	5	1
Debonding	3	0
Knorpelriss	0	0
kompletter Riss	0	0

Tabelle 8 und Abbildung 11 zeigen, dass nur ein Schaf auf der nicht operierten Seite Veränderungen des Knorpels aufwies, während auf der operierten Seite alle 8 Schafe Veränderungen zeigten. Knorpelrisse sowie komplette Risse waren bei diesen Gruppen noch nicht zu finden. Es wurde bei 5 Schafen eine Malazie und bei 3 Schafen ein Debonding auf der operierten Seite festgestellt.

5.3.1.2 Vergleich der Schäden der Sektoren 7-9/ 12-2/ 4-6 des Acetabulums der operierten Seite

5.3.1.2.1 Labrumschäden

Tabelle 9: Labrumschäden nach Beck regional aufgeteilt

Labrum	Sektor A (7-9)	Sektor B (12-2)	Sektor C (4-6)
normal	4	8	6
Degeneration	4	0	2
Querriss	0	0	0
Ablösung	0	0	0

Wie in Tabelle 9 und Abbildung 12 dargestellt, wiesen 4 von acht Schafen in der Impingementregion (Sektor 7-9) Veränderungen des Labrums. Auf der dem Sektor 7-9 gegenüberliegenden Seite kam es bei 2 von acht Schafen zu Veränderungen. Im Sektor B (12-2) blieben alle Labra unverändert.

5.3.1.2.2 Knorpelschäden am Acetabulum

Tabelle 10: Knorpelschäden nach Beck zonal aufgeteilt

Knorpel	Sektor A (7-9)	Sektor B (12-2)	Sektor C (4-6)
normal	0	8	3
Malazie	5	0	5
Debonding	3	0	0
Knorpelriss	0	0	0
kompletter Riss	0	0	0

Wie in Tabelle 10 und Abbildung 13 dargestellt, zeigten alle Schafe in der Impingementregion (Sektor 7-9) Veränderungen des Knorpels auf der operierten Seite. Auf der dem Sektor 7-9 gegenüberliegenden Seite kam es bei 5 von acht Schafen zu Veränderungen. Im Sektor B (12-2) konnten keine Veränderungen festgestellt werden.

5.3.2 Auswertung der Gradierung nach Outerbridge

In der folgenden Tabelle sind die Outerbridgewerte (0-4) der einzelnen Sektoren und des Femurkopfes sowohl der operierten, als auch der nicht operierten, sowie der einzelnen Gruppen im Gesamtdurchschnitt aufgeführt.

Tabelle 11: Auswertung der Veränderungen nach Outerbridge

Outerbridgescore	Sektor A (7-9)	Sektor B (12-2)	Sektor C (4-6)	Acetabulum gesamt	Femurkopf gesamt
operiert 10 Wochen	1,5000	0,0000	0,5000	1,5000	1,0000
operiert 14 Wochen	1,5000	0,0000	0,7500	1,5000	1,5000
operiert gesamt	1,5000	0,0000	0,6250	1,5000	1,2500
nicht operiert 10 Wochen	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
nicht operiert 14 Wochen	0,0000	0,0000	0,2500	0,2500	0,5000
nicht operiert gesamt	0,0000	0,0000	0,1250	0,1250	0,2500
insgesamt 10 Wochen	0,7500	0,0000	0,2500	0,7500	0,5000
insgesamt 14 Wochen	0,7500	0,0000	0,5000	0,8750	1,0000
gesamter Durchschnitt	0,7500	0,0000	0,3750	0,8125	0,7500

Wie in der Tabelle 11 dargestellt, kamen die stärksten Veränderungen und somit die höchsten Outerbridgewerte im Sektor 7-9 (1,5) und am Femurkopf (1,25) vor. Diese Werte unterschieden sich signifikant von denen der nicht operierten Seite (beide $p < 0,0125$).

Auch im Sektor 4-6 konnte ein nicht signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen der operierten Seite (0,625) und der nicht operierten Seite (0,25) festgestellt werden.

Kein Unterschied konnte im Sektor 12-2 der beiden Seiten festgestellt werden (beide 0). Der Knorpel zeigte hier keine Veränderungen.

5.4 Histologische Auswertung

5.4.1 Auswertung der Gradierung nach Mankin

5.4.1.1 Vergleich Mankingrade der operierten und der nicht operierten Seite mit regionaler Verteilung der Veränderungen

Tabelle 12: Histologische Auswertung mit der Gradierung nach Mankin

Stelle	operierte Seite	nicht operierte Seite
Acetabulum gesamt	1,8000	0,8000
Sektor A (7-9) labral	5,2500	1,2500
Sektor A (7-9) zentral	0,5000	0,5000
Sektor A (7-9) gesamt	2,9000	0,8750
Sektor B (12-2) labral	0,5000	0,7500
Sektor B (12-2) zentral	0,2500	0,0000
Sektor B (12-2) gesamt	0,3750	0,3750
Sektor C (4-6) labral	4,0000	1,2500
Sektor C (4-6) zentral	0,5000	0,5000
Sektor C (4-6) gesamt	2,1250	0,8750
Femurkopf gesamt	2,0000	0,5000
Femurkopf zentral	3,0000	0,7500
Femurkopf intermediär	1,0000	0,2500
Femurkopf/ Metaphyse	3,8500	0,5000

Wie in Tabelle 12 dargestellt, waren sowohl die Gesamtwerte (Mean) des Acetabulums (1,8 vs 0,8), als auch die des Femurs (2,0 vs 0,5) der operierten Seite signifikant höher ($p < 0,05$), als die der nicht operierten Seite. Die stärksten Veränderungen waren im Sektor 7-9 (5,25) und dort vor allem labral vor. Die Werte der operierten Seite waren signifikant höher ($p < 0,05$) als die der nicht operierten Seite (1,25).

Labral im Sektor 4-6 (4,0), zentral am Femurkopf (3,0) und am Übergang in den Femurhals (3,85) kamen ebenfalls hohe Mankinwerte vor. Auch diese waren signifikant höher ($p < 0,05$), als die der Gegenseite (1,25; 0,75; 0,5).

Im Sektor 12-2 kam es zu keiner signifikanten Abweichung zwischen den beiden Seiten. Sowohl für die operierte (0,25), als auch für die nicht operierte Seite (0), zeigte sich der Knorpel nach den Mankinkriterien unverändert.

Sowohl im gesamten Sektor 12-2, als auch zentral in den anderen Sektoren der operierten Seite (A 0,5; C 0,5) und nicht operierten Seite (A 0,5; C 0,5), konnte zu diesem Zeitpunkt keine ausgedehnte Arthrose festgestellt werden.

5.4.1.2 Veränderung der Mankinggrade im zeitlichen Verlauf mit regionaler Aufteilung

Tabelle 13: Histologische Auswertung mit der Gradierung nach Mankin im zeitlichen Verlauf

Stelle	operierte Seite		nicht operierte Seite	
	10 Wochen	14 Wochen	10 Wochen	14 Wochen
Acetabulum gesamt	1,3000	2,3000	0,2500	1,2500
Sektor A (7-9) labral	4,2500	6,2500	0	0
Sektor A (7-9) zentral	0,0000	1,0000	0	0
Sektor A (7-9) gesamt	2,1250	3,6125	0	0
Sektor B (12-2) labral	0,0000	0,7500	0	0
Sektor B (12-2) zentral	0,2500	0,2500	0	0
Sektor B (12-2) gesamt	0,1250	0,5000	0	0
Sektor C (4-6) labral	3,2500	4,7500	0	0
Sektor C (4-6) zentral	0,0000	0,5000	0	0
Sektor C (4-6) gesamt	1,6250	2,6125	0	0
Femurkopf gesamt	2,1500	1,8500	0,7500	0,2500

Wie in Tabelle 13 dargestellt, konnten die stärksten Veränderungen im Sektor 7-9 und im Sektor 4-6 jeweils labral gefunden werden.

Der Schweregrad nahm sowohl in der Region A (4,25; 6,25), als auch in der Region C (3,25; 4.75) mit der Zeit zu, wobei sich die Arthrose auch langsam auf die zentrale Region der betroffenen Sektoren (A 0 zu 1; C 0 zu 0,5) auszubreiten schien.

Eine Zunahme des Mankinscores im zeitlichen Verlauf konnte auf der nicht operierten Seite nicht beobachtet werden.

5.5 Immunhistochemische Auswertung

Tabelle 14: Immunhistochemische Auswertung

Schafnummer	1023	1024	1025	1026	1029	1030	1033	1034
Kollagen gesamt	1,0	3,0	2,5	1,5	1,5	neg.	Verlust	2,5
COL 2 3/4C Short	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0	neg.	2,0	2,0
COL 2 ¾ M	3,0	2,5	1,0	2,0	1,5	neg.	Verlust	2,0

Wie in Tabelle 14 dargestellt, war die Tendenz sowohl beim Gesamtkollagen Typ II, als auch bei den Spaltprodukten die gleiche. Dort, wo das Gesamtkollagen erhöht war, waren auch viele Spaltprodukte zu finden und umgekehrt. Es kam zur vermehrten Produktion von Kollagen und zur vermehrten Entstehung von Kollagenspaltprodukten in der Region A der operierten Seite.

5.6 Auswertung der Magnetresonanztomographie

Zur Auswertung der entnommenen Hüften kamen sowohl Hüften im geschlossenen Zustand, als auch Hüften in eröffnetem Zustand, bei denen das Acetabulum separat gemessen wurde. Geschlossen wurden die Hüften mit einer PD-FSE gemessen. Sowohl die T2-, die T2*-, als auch die Diffusionssequenz wurden in eröffnetem Zustand ausgewertet. Femurköpfe kamen nicht zur Auswertung.

5.6.1 PD-FSE-Sequenz

Tabelle 15: PD-FSE; Auswertung der Region A

Befunde Sektor A(7-9)	operiert	nicht operiert	Gesamt
normal	1	8	9
Signalintensitätsänderung	4	0	4
Oberflächenfibrillation	3	0	3
Anzahl untersuchter Hüften	8	8	16

Tabelle 16: PD-FSE; Auswertung der Region C

Befunde Sektor C(4-6)	operiert	nicht operiert	Gesamt
normal	4	7	11
Signalintensitäts- änderung	4	1	5
Oberflächenfibrillation	0	0	0
Anzahl untersuchter Hüften	8	8	16

Tabelle 17: PD-FSE; Auswertung der Region B

Befunde Sektor B(12-2)	operiert	nicht operiert	Gesamt
normal	8	8	16
Signalintensitäts- änderung	0	0	0
Oberflächenfibrillation	0	0	0
Anzahl untersuchter Hüften	8	8	16

Wie in den Tabellen 15-17 dargestellt, konnten die Veränderungen als Signalintensitätsänderungen oder Oberflächenfibrillationen in der PD-FSE-Sequenz dargestellt werden.

Wie zu erwarten, kam es in der Region A zu den stärksten Veränderungen des Knorpels. Hier konnten bei 7 von 8 der operierten Schafe Veränderungen festgestellt werden, während es auf der nicht operierten Seite zu keinen Veränderungen kam (Tabelle 15).

Auch in der Region C kam es bei 4 von 8 der Schafe auf der operierten Seite zu Knorpelveränderungen. Auf der nicht operierten Seite zeigten dagegen nur 1 von acht Schafen eine Veränderung (Tabelle 16).

In der Region B konnten sowohl auf der operierten, als auch auf der nicht operierten Seite keine Veränderungen gefunden werden (Tabelle 17).

5.6.2 T2-Sequenz

5.6.2.1 T2-Werte des gesamten Acetabulumknorpels beider Seiten

Tabelle 18: T2-Werte des gesamten Acetabulums

Knorpel der Acetabula		T2-Wert Sektor A(7-9)	T2-Wert Sektor B(12-2)	T2-Wert Sektor C(4-6)
operierte Seite	Mittelwert	50,6688	56,1750	51,9063
	Standard-abweichung	1,8678	1,1158	2,6808
nicht operierte Seite	Mittelwert	54,4063	55,1250	54,2813
	Standard-abweichung	2,5520	1,6637	2,5913
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	52,5375	55,6500	53,0938
	Standard-abweichung	2,8969	1,4720	2,8269

Wie in Tabelle 18 dargestellt, kam es in den Sektoren A (54,41 vs. 50,67) und C (54,28 vs. 51,90) zu einem Abfall der T2-Werte auf der operierten Seite. Im Sektor B waren die Werte weitestgehend konstant (56,18 vs. 55,13).

Für den Sektor A war diese Verringerung des Wertes statistisch signifikant ($p=0.045$).

Im Sektor C war die statistische Signifikanz nicht gegeben, aber es liess sich dennoch eine tendenzielle Abnahme erkennen.

Der Abbildung 20 ist zu entnehmen, dass sich die T2-Werte in den

Sektoren A und C verringerten, während die Werte im Sektor B annähernd konstant waren.

5.6.2.2 T2-Werte des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten

Tabelle 19: T2-Werte des labralen Teils der Acetabula

Knorpel der Acetabula		T2-Wert Sektor A (7-9) labral	T2-Wert Sektor B (12-2) labral	T2-Wert Sektor C (4-6) labral
Operierte Seite	Mittelwert	45,2500	56,4625	48,9000
	Standard-abweichung	3,1355	2,1620	3,6410
Nicht operierte Seite	Mittelwert	53,8500	55,7125	52,9750
	Standard-abweichung	4,9098	2,0216	3,3682
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	49,5500	56,0875	50,9375
	Standard-abweichung	5,9632	2,0588	3,9886

Wie in Tabelle 19 dargestellt, war der Abfall der labralen T2-Werte für den Sektor A (45,25 vs. 53,85) der operierten Seite signifikant ($p < 0.05$).

Im Sektor C war die Abnahme der labralen T2-Werte (48,9 vs. 52,98) auf der operierten Seite ebenfalls signifikant ($p < 0.05$).

Der Vergleich der labralen T2-Werte des Sektor B zeigte keine signifikante Abnahme zwischen der operierten und der nicht operierten Seite (55,7 vs. 56,46). Die Werte waren konstant.

Tabelle 20: T2-Werte des zentralen Teils der Acetabula

Knorpel der Acetabula		T2-Wert Sektor A (7-9) zentral	T2-Wert Sektor B (12-2) zentral	T2-Wert Sektor C (4-6) zentral
operierte Seite	Mittelwert	56,0875	55,8875	54,9125
	Standard- abweichung	2,2981	2,1196	2,2145
nicht operierte Seite	Mittelwert	54,9625	54,5375	55,5875
	Standard- abweichung	1,5829	2,5690	2,5765
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	55,5250	55,2125	55,2500
	Standard- abweichung	1,9928	2,3796	2,3469

Wie in Tabelle 20 dargestellt, ergab sich im zentralen Teil des Acetabulums in allen Sektoren keine signifikante Abnahme des T2-Wertes. Die Werte verhielten sich konstant.

Der Abbildung 21 ist zu entnehmen, dass sich sowohl in Sektor A, als auch in Sektor C die labralen T2-Werte signifikant verringerten, während die Werte in Sektor B annähernd konstant waren.

5.6.2.3 T2-Werte der zonalen Schichtung des Acetabulumknorpels beider Seiten (labral und zentral); Referenzwert für gesunden Knorpel

Tabelle 21: zonale Schichtung der labralen T2-Werte des Sektor A

Knorpel der Acetabula	Sektor A (7-9)	T2-Wert, labral, profunde Schicht	T2-Wert, labral, intermediäre Schicht	T2-Wert, labral, superfizielle Schicht
operierte Seite	Mittelwert	32,9750	42,4375	95,6625
	Standard-abweichung	2,1218	1,5296	5,3700
nicht operierte Seite	Mittelwert	39,2000	54,3250	98,4125
	Standard-abweichung	1,9086	4,1952	6,4991
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	36,0875	48,3813	97,0375
	Standard-abweichung	3,7596	6,8548	5,9317

Tabelle 22: zonale Schichtung der labralen T2-Werte des Sektor B

Knorpel der Acetabula	Sektor B (12-2)	T2-Wert, labral, profunde Schicht	T2-Wert, labral, intermediäre Schicht	T2-Wert, labral, superfizielle Schicht
operierte Seite	Mittelwert	39,4250	56,4125	95,5250
	Standard-abweichung	1,4059	2,9749	5,2336
nicht operierte Seite	Mittelwert	39,3250	57,1500	97,1000
	Standard-abweichung	1,2407	4,7866	5,7141
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	39,3750	56,7813	96,3125
	Standard-abweichung	1,2819	3,8687	5,3555

Tabelle 23: zonale Schichtung der labralen T2-Werte des Sektor C

Knorpel der Acetabula	Sektor C (4-6)	T2-Wert, labral, profunde Schicht	T2-Wert, labral, intermediäre Schicht	T2-Wert, labral, superfizielle Schicht
operierte Seite	Mittelwert	38,1875	52,5500	99,8125
	Standard-abweichung	2,6621	6,2899	6,3889
nicht operierte Seite	Mittelwert	38,9125	52,0000	98,4250
	Standard-abweichung	2,9888	5,3692	7,1669
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	38,5500	52,2750	99,1188
	Standard-abweichung	2,7597	5,6566	6,5979

Wie in den Tabellen 21-23 dargestellt, zeigte sich bei der zonalen Schichtung des Knorpels labral ein Abfall der T2 Werte im Sektor A der operierten Seite und dort vor allem in der mittleren (54.32 vs. 42.43) und in der tiefen Schicht (39,2 vs. 32,98). Der Abfall wird nochmals graphisch in Abbildung 22 dargestellt.

In den Sektoren B und C war auf der operierten Seite in keiner der Knorpelschichten ein signifikanter Abfall zu erkennen

Für die zentralen Zonen glichen die Werte denen der nicht operierten Seite. Das galt auch für den Sektor B im labralen Bereich, wie in Tabelle 22 dargestellt. Es kam im Sektor B zu keinen Veränderungen, so dass sich dieser Sektor als Ausgangswert für gesunden Knorpel eignete. Die Werte sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: T2-Werte der gesunden Knorpel im labralen Bereich

T2-Wert für gesunden Knorpel, labral, profunde Schicht	39,45
T2-Wert für gesunden Knorpel, labral, intermediäre Schicht	55,92
T2-Wert für gesunden Knorpel, labral, superfizielle Schicht	99,83

Ein Beispiel für die Veränderung der zonalen Schichtung wird in der Abbildung 23 der Region C mit intakter Oberfläche und veränderter T2 Werte von subchondral zur Oberfläche dargestellt.

5.6.2.4 T2-Werte des gesamten Acetabulumknorpels der operierten Seite im zeitlichen Vergleich

Tabelle 25: T2-Werte der operierten Seite im zeitlichen Vergleich

Schlachtzeitpunkt		T2-Wert Sektor A (7-9)	T2-Wert Sektor B (12-2)	T2-Wert Sektor C (4-6)
10 Wochen-Gruppe	Mittelwert	53,4438	56,0938	54,3000
	Standard-abweichung	1,6404	1,1948	2,0096
14 Wochen-Gruppe	Mittelwert	51,6313	55,2063	51,8875
	Standard-abweichung	3,6626	1,6629	3,1242
Durchschnitt beider Gruppen	Mittelwert	52,5375	55,6500	53,0938
	Standard-abweichung	2,8969	1,4720	2,8269

Aus der Tabelle 25 kann entnommen werden, dass sich insgesamt ein Abfall der T2-Werte von 10 auf 14 Wochen ergab. Diese Abnahme des T2-Wertes stellte aber nur eine Tendenz dar und war statistisch nicht relevant.

5.6.2.5 T2-Werte des labralen, operierten Bereichs des Acetabulumknorpels im zeitlichen Vergleich

Tabelle 26: labrale T2-Werte der operierten Seite im zeitlichen Vergleich

Schlachtzeitpunkt		T2-Wert Sektor A (7-9), labral	T2-Wert Sektor C (4-6), labral
10 Wochen-Gruppe	Mittelwert	51,1250	52,8125
	Standard-abweichung	4,3726	2,7121
14 Wochen-Gruppe	Mittelwert	47,9750	49,0625
	Standard-abweichung	7,1701	4,3243
Durchschnitt beider Gruppen	Mittelwert	49,5500	50,9375
	Standard-abweichung	5,9632	3,9886

Wie in Tabelle 26 dargestellt, zeigte sich die gleiche Tendenz für die T2-Werte wie schon in Tabelle 25 aufgezeigt. Allerdings zeigte sich insgesamt eine stärkerer Abfall der labralen T2 Werte des Acetabulumknorpels in den Sektoren A (51,13 vs. 47,98) und C (52,81 vs. 49,06) von 10 auf 14 Wochen. Dieser Abfall ist für die beiden Regionen im Gegensatz zu den Mittelwerten der gesamten Region statistisch signifikant.

5.6.3 T2*-Sequenz

5.6.3.1 T2*-Werte des gesamten Acetabulumknorpels beider Seiten

Tabelle 27: T2*-Werte der gesamten Acetabula

Knorpel der Acetabula		T2*-Wert Sektor A(7-9)	T2*-Wert Sektor B(12-2)	T2*-Wert Sektor C(4-6)
operierte Seite	Mittelwert	20,6313	25,3813	22,3500
	Standard- abweichung	1,1430	1,6056	1,8464
nicht operierte Seite	Mittelwert	23,5313	25,0375	23,8375
	Standard- abweichung	1,4504	0,9467	1,5120
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	22,0813	25,2094	23,0938
	Standard- abweichung	1,9581	1,2856	1,8022

Der Tabelle 27 und Abbildung 24 sind zu entnehmen, dass es zu einem statistisch signifikanten Abfall ($p=0.021$) der T2*-Werte im Sektor A (23,53 vs. 20,63) des Acetabulumknorpels auf der operierten Seite kam. Die gleiche Tendenz war im Sektor C (23,84 vs. 22,35) der operierten Seite zu erkennen. Diese war jedoch statistisch noch nicht relevant ($p>0.05$).

Im Sektor B war zwischen operierten und nicht operierten Seite kein Unterschied zu erkennen (25,38 vs. 25,04), so dass dieser wieder als Referenzwert für einen gesunden Knorpel genommen werden konnte.

Diese Veränderungen sind in den Abbildungen 25 und 26 verdeutlicht.

5.6.3.2 T2*-Werte des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten

Tabelle 28: T2*-Werte des labralen Teils der Acetabula

Knorpel der Acetabula		T2*-Wert Sektor A(7-9) labral	T2*-Wert Sektor B(12-2) labral	T2*-Wert Sektor C(4-6) labral
operierte Seite	Mittelwert	15,0000	25,3500	18,8750
	Standard-abweichung	1,5884	2,5014	3,4321
nicht operierte Seite	Mittelwert	22,0125	24,2875	22,9875
	Standard-abweichung	3,8982	1,3174	3,4203
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	18,5063	24,8188	20,9313
	Standard-abweichung	4,6241	2,0077	3,9327

Wie in Tabelle 28 und Abbildung 27 dargestellt, kam es zu einem statistisch höchst signifikanten Abfall der labralen T2*-Werte in der Region A (22,01 vs. 15,0) der operierten Seite ($p < 0.01$).

Im Sektor C konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Abfall ($p < 0.05$) der labralen T2*-Werte auf der operierten Seite beobachtet werden (22,99 vs. 18,88).

Im Sektor B dagegen kam es wiederum zu keiner signifikanten Abnahme auf der operierten Seite (25,35 vs. 24.29).

Tabelle 29: T2*-Werte des zentralen Teils der Acetabula

Knorpel der Acetabula		T2*-Wert Sektor A(7-9) zentral	T2*-Wert Sektor B(12-2) zentral	T2*-Wert Sektor C(4-6) zentral
operierte Seite	Mittelwert	26,2625	25,4125	25,8250
	Standard- abweichung	1,6911	1,8043	0,6319
nicht operierte Seite	Mittelwert	25,0500	25,7875	24,6875
	Standard- abweichung	1,6844	1,9037	1,2900
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	25,6563	25,6000	25,2563
	Standard- abweichung	1,7466	1,8022	1,1437

Der Tabelle 29 ist zu entnehmen, dass wie auch schon bei den T2-Werten zuvor, in keinem Sektor eine signifikanten Abnahme der T2*-Werte im zentralen Teil des Acetabulums stattfand.

5.6.3.3 T2*-Werte der zonalen Schichtung des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten; Referenzwert für gesunden Knorpel

Tabelle 30: zonale Schichtung der labralen T2*-Werte des Sektor A

Knorpel der Acetabula	Sektor A (7-9)	T2*-Wert, labral, tiefe Schicht	T2*-Wert, labral, intermediäre Schicht	T2*-Wert, labral, superfizielle Schicht
operierte Seite	Mittelwert	9,5875	15,7875	24,7500
	Standardabweichung	1,4846	1,9563	0,8315
nicht operierte Seite	Mittelwert	13,1375	21,4000	29,6125
	Standardabweichung	1,3179	2,0263	1,3185
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	11,3625	18,5938	27,1813
	Standardabweichung	2,2803	3,4788	2,7275

Wie in Tabelle 30 dargestellt, kam es im labralen Teils des Sektors A zu einer statistisch signifikanten Abnahme der T2*-Werte in der tiefen (13,14 vs. 9,59) und der intermediären Zone (21,4 vs. 15,79) des Acetabulumknorpels ($p < 0.05$). In der superfiziellen Schicht kam es ebenfalls zu einem Abfall der T2*-Werte, der aber statistisch nicht signifikant war (29,61 vs. 24,75).

Tabelle 31: zonale Schichtung der labralen T2*-Werte des Sektor C

Knorpel der Acetabula	Sektor C (4-6)	T2*-Wert, labral, profunde Schicht	T2*-Wert, labral, intermediäre Schicht	T2*-Wert, labral, superfizielle Schicht
operierte Seite	Mittelwert	11,1750	16,3875	27,2250
	Standard-abweichung	1,3802	1,3474	1,1610
nicht operierte Seite	Mittelwert	13,5125	20,9375	29,5875
	Standard-abweichung	1,8826	2,2360	2,4509
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	12,3438	18,6625	28,4063
	Standard-abweichung	2,0000	2,9498	2,2183

Tabelle 32: T2*-Werte für gesunden Knorpel

Knorpel der Acetabula	Sektor B (12-2)	T2*-Wert, gesamt, profunde Schicht	T2*-Wert, gesamt, intermediäre Schicht	T2*-Wert, gesamt, superfizielle Schicht
operierte Seite	Mittelwert	14,6125	21,2875	31,8750
	Standard-abweichung	0,9833	1,8224	1,8006
nicht operierte Seite	Mittelwert	13,5250	21,2375	30,3875
	Standard-abweichung	0,7996	1,1964	1,5761
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	14,0688	21,2625	31,1313
	Standard-abweichung	1,0320	1,4895	1,8062

Der Tabelle 31 kann entnommen werden, dass es, wie auch schon im Sektor A, im labralen Teil des Sektors C zu einer statistisch signifikanten Abnahme der T2*-Werte im profunden (13,51 vs. 11,18) und intermediären

(20,94 vs. 16,39) Teil des Acetabulumknorpels kam ($p < 0.05$). Der Abfall in der superfiziellen Schicht war statistisch nicht signifikant (29,59 vs. 27,23).

In Tabelle 32 wird dargestellt, dass sich eine zonal unterschiedliche Gliederung des Knorpels im Sektor B, der gleichzeitig auch als Referenzwert für gesunden Knorpel unserer Schafpopulation fungierte, zeigte. Die Werte nahmen zur Oberfläche hin zu, so dass in der tiefen Schicht die niedrigsten Werte und an der Oberfläche die höchsten Werte vorkamen.

5.6.3.4 T2*-Werte des gesamten Acetabulumknorpels der operierten Seite im zeitlichen Vergleich

Tabelle 33: T2*-Werte der operierten Seite im zeitlichen Vergleich

Schlachtzeitpunkt	Knorpel der Acetabula	T2*-Wert Sektor A (7-9)	T2*-Wert Sektor B (12-2)	T2*-Wert Sektor C (4-6)
10 Wochen-Gruppe	Mittelwert	22,8500	25,1375	23,8938
	Standardabweichung	1,9964	0,9153	1,1111
14 Wochen-Gruppe	Mittelwert	21,3125	25,2813	22,2938
	Standardabweichung	1,6968	1,6408	2,0646
Durchschnitt beider Gruppen	Mittelwert	22,0813	25,2094	23,0938
	Standardabweichung	1,9581	1,2856	1,8022

Wie in Tabelle 33 dargestellt, kommt es zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der T2*-Werte der operierten Seite zu den verschiedenen

Schlachtzeitpunkten. Die Abnahme der Mittelwerte für Region A & C (A: 22,85 vs. 21,31; C: 23,89 vs. 22,29) sind statistisch nicht signifikant, zeigen aber dennoch eine deutliche Tendenz.

5.6.3.5 T2*-Werte des labralen, operierten Bereichs des Acetabulumknorpels im zeitlichen Vergleich

Tabelle 34: labrale T2*-Werte der operierten Seite im zeitlichen Vergleich

Schlachtzeitpunkt	Knorpel der Acetabula	T2*-Wert Sektor A (7-9), labral	T2*-Wert Sektor B (12-2), labral	T2*-Wert Sektor C (4-6), labral
10 Wochen-Gruppe	Mittelwert	20,5875	25,0125	22,2500
	Standardabweichung	4,9403	2,1669	2,7013
14 Wochen-Gruppe	Mittelwert	16,4250	24,6250	19,6125
	Standardabweichung	3,3927	1,9638	4,6765
Durchschnitt beider Gruppen	Mittelwert	18,5063	24,8188	20,9313
	Standardabweichung	4,6241	2,0077	3,9327

Der Tabelle 34 ist zu entnehmen, dass eine deutliche Abnahme der labralen T2*-Werte der operierten Seite für die Regionen A (20,59 vs. 16,43) und C (22,25 vs. 19,61) von 10 auf 14 Wochen stattfand. Diese Tendenz war auch schon in Tabelle 33 zu erkennen. Allerdings war dieser Abfall für den labralen Teil im Gegensatz zum gesamten Acetabulumknorpel statistisch signifikant.

5.6.4 Diffusionssequenz

5.6.4.1 Diffusionswerte des gesamten Acetabulumknorpels beider Seiten

Für die Diffusion zeigt sich in dem veränderten Knorpel eine Zunahme des Diffusions-Quotienten im Vergleich zu den unveränderten Knorpelzonen. Die einzelnen Werte sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 35: Diffusionswerte der gesamten Acetabula

Knorpel der Acetabula		Diffusionswert Sektor A(7-9)	Diffusionswert Sektor B(12-2)	Diffusionswert Sektor C(4-6)
operierte Seite	Mittelwert	1,0600	1,0025	1,0700
	Standard- abweichung	0,0677	0,0393	0,0402
nicht operierte Seite	Mittelwert	1,0175	0,9863	1,0269
	Standard- abweichung	0,0514	0,0615	0,0512
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	1,0388	0,9944	1,0484
	Standard- abweichung	0,0621	0,0505	0,0497

Die Veränderungen des Diffusionsquotienten sind in den Abbildungen 28 und 29 verdeutlicht.

5.6.4.2 Diffusionswerte des labralen und zentralen Bereichs des Acetabulumknorpels beider Seiten

Tabelle 36: Diffusionswerte des labralen Teils der Acetabula

Knorpel der Acetabula		Diffusionswert Sektor A, labral	Diffusionswert Sektor B, labral	Diffusionswert Sektor C, labral
operierte Seite	Mittelwert	1,1963	1,0225	1,1513
	Standard- abweichung	0,0623	0,0729	0,0449
nicht operierte Seite	Mittelwert	1,0388	0,9688	1,0425
	Standard- abweichung	0,0685	0,0761	0,0807
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	1,1175	0,9956	1,0969
	Standard- abweichung	0,1031	0,0771	0,0844

Tabelle 37: Diffusionswerte des zentralen Teils der Acetabula

Knorpel der Acetabula		Diffusionswert Sektor A, zentral	Diffusionswert Sektor B, zentral	Diffusionswert Sektor C, zentral
operierte Seite	Mittelwert	0,9238	0,9825	0,9888
	Standard- abweichung	0,1148	0,0889	0,0651
nicht operierte Seite	Mittelwert	0,9963	1,0038	1,0113
	Standard- abweichung	0,0678	0,0845	0,0503
Durchschnitt beider Seiten	Mittelwert	0,9600	0,9931	1,0000
	Standard- abweichung	0,0985	0,0845	0,0574

5.7 Gegenüberstellung mit der Magnetresonanztomographie

5.7.1 Gegenüberstellung der verschiedenen Sequenzen mit der makroskopischen Einteilung nach Outerbridge

5.7.1.1 Gegenüberstellung der PD-FSE-Sequenz und der Gradierung nach Outerbridge

Tabelle 38: Gegenüberstellung der Befunde der PD-FSE der Region A mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor A(7-9)	normal	Dickenzunahme (Grad1)	Knorpelriss bis 50%(Grad2)	gesamt
normal	8	1	0	9
Signalintensitätsänderung	0	3	1	4
Oberflächenfibrillation	0	0	3	3
gesamt	8	4	4	16

Tabelle 39: Gegenüberstellung der Befunde der PD-FSE der Region C mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor C(12-2)	normal	Dickenzunahme (Grad1)	Knorpelriss bis 50%(Grad2)	gesamt
normal	10	1	0	11
Signalintensitätsänderung	0	5	0	5
Oberflächen-fibrillation	0	0	0	0
gesamt	10	6	0	16

Wie in den Tabellen 38 und 39 dargestellt, zeigte sich eine sehr gute Korrelation zum Outerbridge Score in allen Sektoren. Jedoch war die Methode in zwei Fällen nicht sensitiv genug, so dass bei einer Hüfte eine

Zunahme der Knorpeldicke als normal und bei einer anderen ein Oberflächeneinriss als Signalintensitätsänderung dargestellt wurde.

5.7.1.2 Gegenüberstellung zwischen der T2-Sequenz und der Gradierung nach Outerbridge

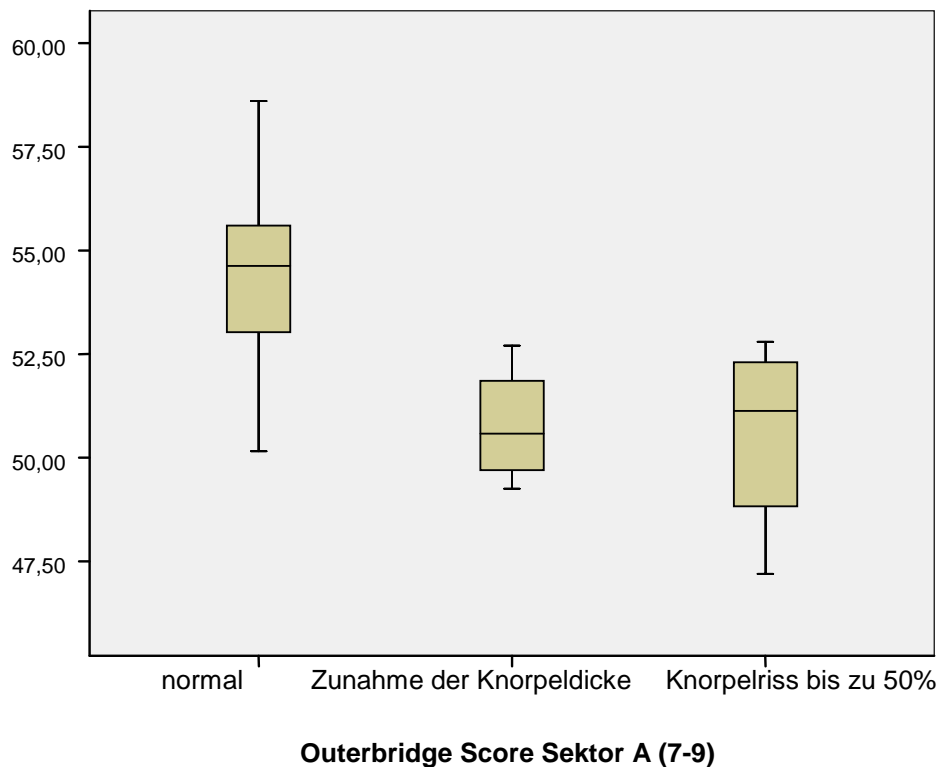
Tabelle 40: Gegenüberstellung der T2-Werte der Region A mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor A(7-9)	Mittelwert T2	Standardabweichung T2
normal	54,4063	2,5520
Knorpelschwellung	50,7750	1,4688
Knorpelriss bis 50% der Dicke	50,5625	2,4397
gesamt	52,5375	2,8969

Tabelle 41: Gegenüberstellung der T2-Werte der Region C mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor C(4-6)	Mittelwert T2	Standardabweichung T2
normal	54,5150	1,6610
Knorpelschwellung	50,7250	2,8698
Knorpelriss bis 50% der Dicke	keine	keine
gesamt	53,0938	2,8270

Abb. 30: Gegenüberstellung der T2-Werte der Region A mit der Gradierung nach Outerbridge



Wie in Abbildung 30 und der Tabelle 40 dargestellt, kam es zu einer signifikanten Abnahme der T2-Werte bei den Outerbridgegraden 1 (54,41 vs. 50,78) ($p=0.044$) und 2 (54,41 vs. 50,56) ($p=0.039$) in der Region A. Zwischen den Outerbridgegraden 1 und 2 konnte kein signifikanter Unterschied der T2-Werte im Sektor A (50,78 vs. 50,56) festgestellt werden ($p=0.52$).

Der Tabelle 41 ist zu entnehmen, dass es im Sektor C ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der T2-Werte (54,52 vs. 50,73) ($p=0.046$) beim Vorkommen einer Knorpelschwellung (Outerbridgegrad 1) kam.

5.7.1.3 Gegenüberstellung der T2*-Sequenz und der Gradierung nach Outerbridge

Abb. 31: Gegenüberstellung der T2*-Werte der Region A mit der Gradierung nach Outerbridge

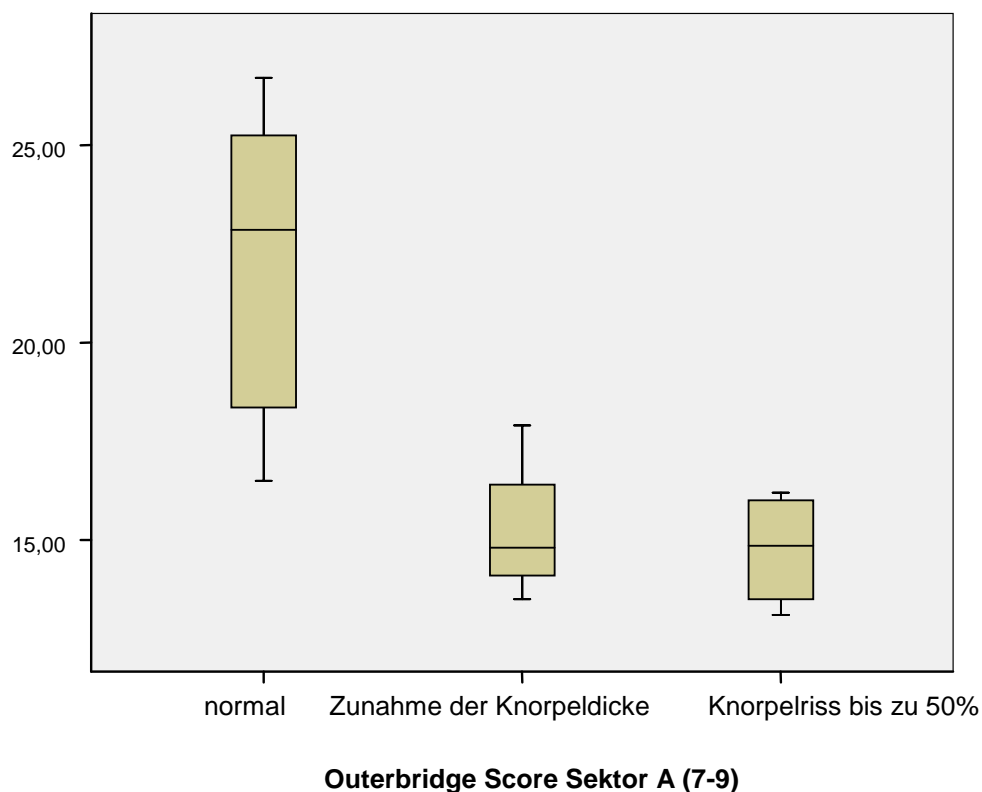


Tabelle 42: Gegenüberstellung der T2*-Werte der Region A mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor A(7-9)	Mittelwert T2*	Standardabweichung T2*
normal	22,0125	3,8982
Knorpelschwellung	15,2500	1,8717
Knorpelriss bis 50% der Dicke	14,7500	1,4889
gesamt	18,5063	4,6241

Tabelle 43: Gegenüberstellung der T2*-Werte der Region C mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor C(4-6)	Mittelwert T2*	Standardabweichung T2*
normal	23,1800	2,3738
Knorpelschwellung	17,1833	3,0472
Knorpelriss bis 50% der Dicke	keine	keine
gesamt	20,9313	3,9327

Wie in Abbildung 31 und Tabelle 42 dargestellt, kam es trotz eines makroskopisch unversehrten Knorpels zu einer Abnahme der T2*-Werte in der Region A (22,01). Als Referenzwert diente der gesunde Knorpel des Sektors B (25,21).

Eine höchst signifikante Abnahme der T2*-Werte von normal auf die Outerbridgegrade 1 (22,01 vs. 15,25) ($p=0.046$) und 2 (22,01 vs. 14,75) ($p=0.031$) wurde im Sektor A beobachtet. Zwischen den Outerbridgegraden 1 und 2 kam es dagegen zu keinem signifikanten Unterschied der T2*-Werte des Sektors A (15,25 vs. 14,75) ($p=0.61$).

In der Region C kommt es, wie in Tabelle 43 dargestellt, ebenfalls zu einer leichten Erniedrigung der T2*-Werte des makroskopisch unveränderten Knorpels gegenüber den Normalwerten aus dem Sektor B (23,18) und zu einer signifikanten Abnahme beim Outerbridgegrad 1 (23,18 vs. 17,18) ($p=0.043$). Im Vergleich zum Sektor A liegen diese Werte aber insgesamt höher (normal: 23,18 vs. 22,01; Grad1: 17,18 vs. 15,25).

5.7.1.4 Gegenüberstellung der Diffusionssequenz mit der Gradierung nach Outerbridge

Tabelle 44: Gegenüberstellung der Diffusionswerte der Region A mit dem Outerbridgescore

Befunde Sektor A(7-9)	Mittelwert Diffusion	Standardabweichung Diffusion
normal	1,0175	0,0514
Knorpelschwellung	1,0675	0,0507
Knorpelriss bis 50% der Dicke	1,0525	0,0893
gesamt	1,0387	0,0621

Tabelle 45: Gegenüberstellung der Diffusionswerte der Region C mit dem Outerbridgescore

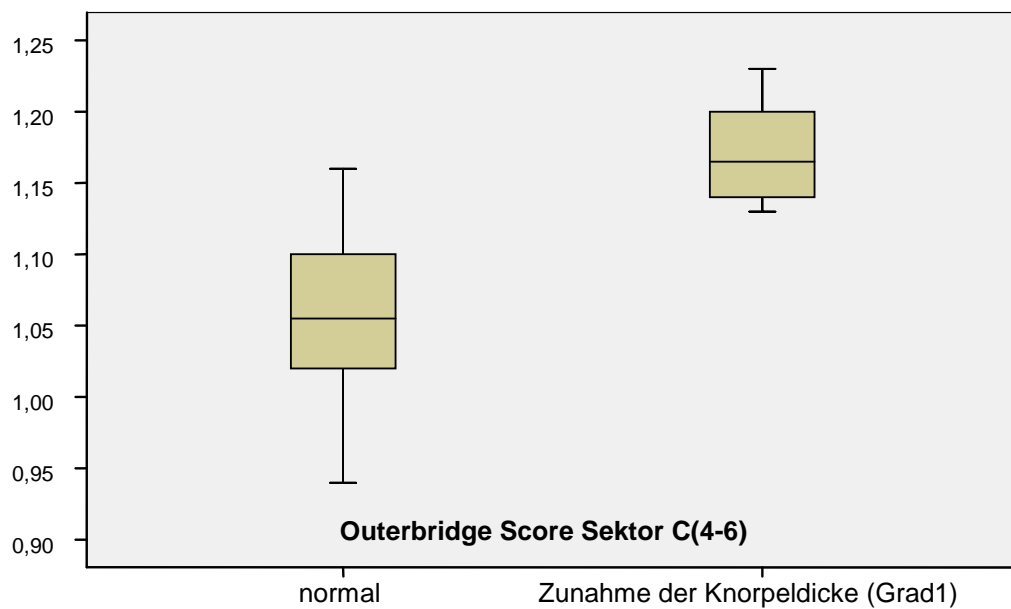
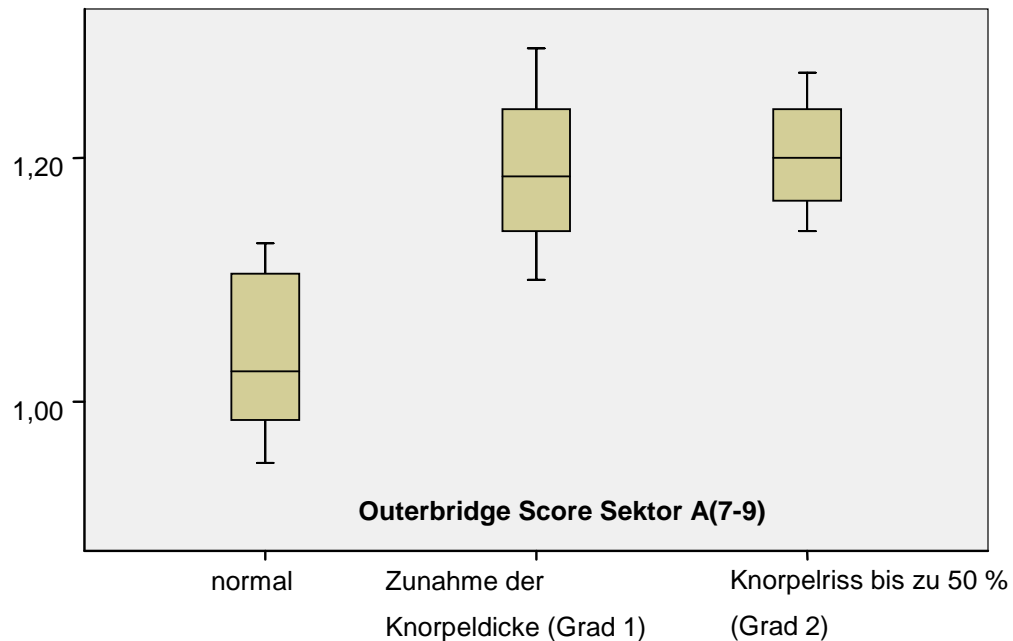
Befunde Sektor C(4-6)	Mittelwert Diffusion	Standardabweichung Diffusion
normal	1,0330	0,0453
Knorpelschwellung	1,0742	0,0495
gesamt	1,0484	0,0497

In den Abbildungen 32 und 33, sowie den Tabellen 44 und 45, wird illustriert, dass es trotz eines makroskopisch unversehrten Knorpels zu einer signifikanten Zunahme der Diffusionswerte in den Regionen A (1,0175; $p < 0,05$) & C (1,0330; $p < 0,05$) kam. Als Referenzwert diente der gesunde Knorpel des Sektors B (1,0025).

Den Abb. 32 und 33 sowie den Tabellen 44 und 45 ist zu entnehmen, dass es in beiden Sektoren, Sektor A (1,0675, 1,0525) und Sektor C (1,0742), zu einer höchst signifikanten Zunahme des Diffusionswert des gesunden

Knorpels auf die Outerbridgegrade 1 und 2 (alle $p < 0,05$) kam. Zwischen den Outerbridgegraden kam es zu keinem signifikanten Unterschied.

Abb. 32 und 33: Gegenüberstellung der Diffusionswerte der Regionen A und C mit der Gradierung nach Outerbridge.



5.7.2 Gegenüberstellung der verschiedenen Sequenzen mit der histologischen Befundung nach Mankin

5.7.2.1 Gegenüberstellung der PD-FSE-Sequenz und der histologischen Befundung nach Mankin

Tabelle 46: Gegenüberstellung der Befunde der PD-FSE der Region A mit dem Mankinscore

Befunde Sektor A(7-9)	Mankinscore 0-1,9	Mankinscore 2-4,9	Mankinscore 5-8	gesamt
normal	6	2	1	9
Signalintensitätsänderung	0	2	2	4
Oberflächenunregelmässigkeit (Fibrillation)	0	1	2	3
gesamt	6	5	5	16

In der Region A zeigte sich eine mittelgradige Korrelation zu den histologischen Befunden. Wie in Tabelle 46 dargestellt, zeigten sich 3 von 9 der histologisch normal eingestuften Knorpelareale verändert. Eine der Veränderungen, die bei der PD-FSE als normal eingestuft wurde, war nach Mankin sogar als milde Veränderung (Grad 5-8) klassifiziert.

Bei den Hüften mit einer Signalintensitätsänderung zeigten 2 Knorpel der Region A Frühveränderungen (Mankingrad 2 -4.9) und 2 milde Veränderungen (5-8). Ein Unterschied hinsichtlich der Signalintensitätsänderung innerhalb der Mankingrade war in der PD-FSE nicht zu erkennen.

Tabelle 47: Gegenüberstellung der Befunde der PD-FSE der Region C mit dem Mankinscore

Befunde Sektor C(12-2)	Mankinscore 0-1,9	Mankinscore 2-4,9	Mankinscore 5-8	gesamt
normal	8	3	0	11
Signalintensitätsänderung	0	2	3	5
Oberflächenunregelmässigkeit (Fibrillation)	0	0	0	0
gesamt	8	5	3	16

In der Region C zeigte sich ebenfalls eine mittelgradige Korrelation zu den histologischen Befunden. Der Tabelle 47 ist zu entnehmen, dass 3 von 11 der histologisch normal eingestuften Knorpelareale verändert waren.

Beim signalveränderten Knorpel wurden 2 mit Frühveränderungen und 3 mit milden Veränderungen nach Mankin eingestuft. Es konnte jedoch, wie auch schon in der Region A zuvor, kein Unterschied hinsichtlich Signalintensitätsänderung innerhalb der Mankingrade in der PD-FSE erkannt werden.

5.7.2.2 Gegenüberstellung der T2-Sequenz und der histologischen Befundung nach Mankin

Abb. 34 und 35: Vergleich der labralen T2-Werte der Region A mit dem Mankinwertes und die Regression mit dessen Zunahme

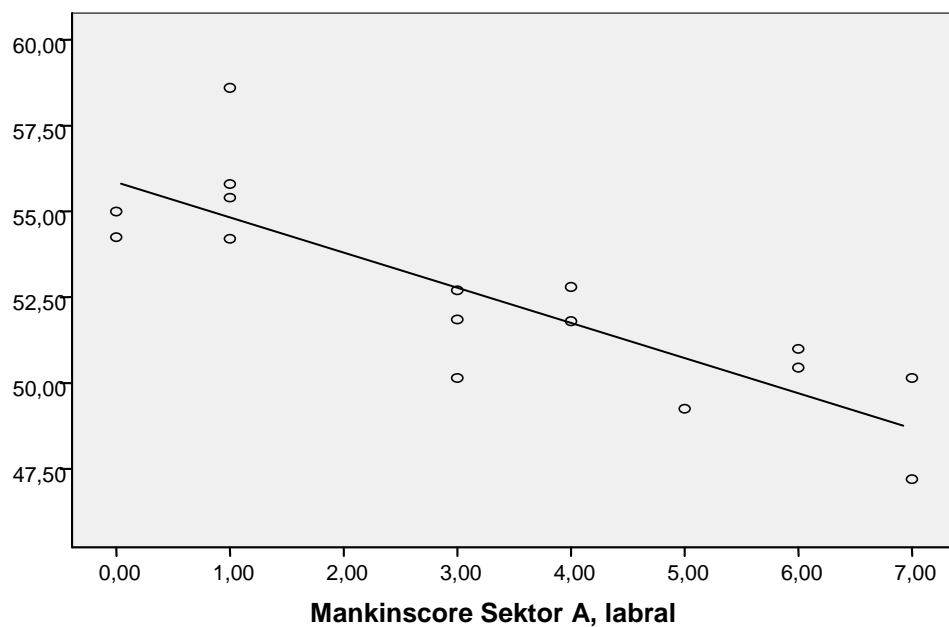
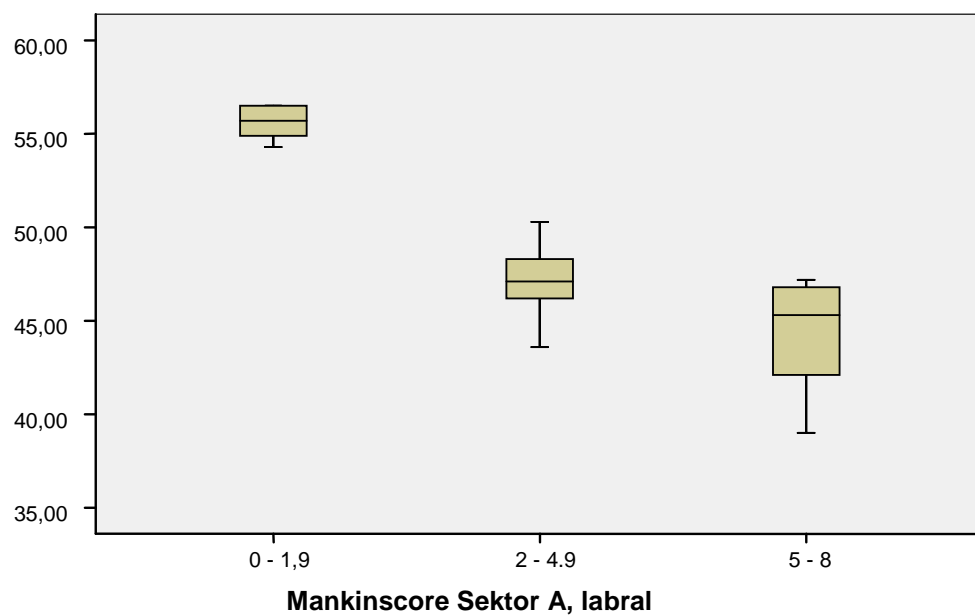
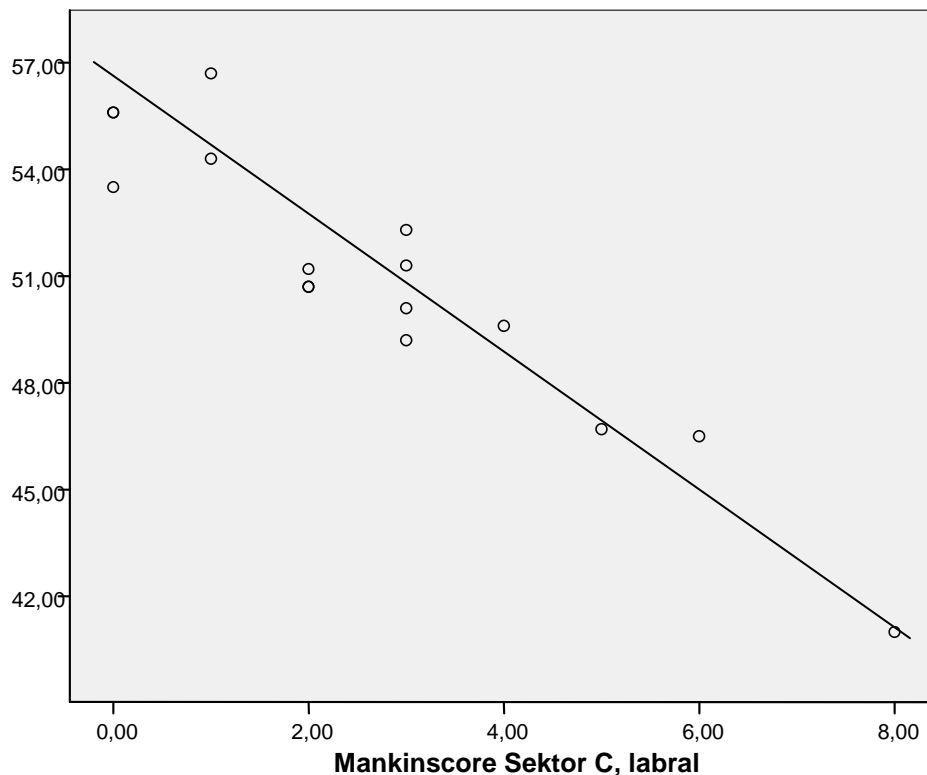


Tabelle 48: Gegenüberstellung der labralen T2-Werte der Regionen A und C mit dem Mankinscore

Mankinscore Sektor A, labral	Mittelwert T2	Standardab- weichung T2	Mankinscore Sektor C, labral	Mittelwert T2	Standardab- weichung T2
gesund (1-1,9)	56,1500	1,9665	gesund (1-1,9)	53,5375	2,4101
leicht verändert (2-4,9)	47,1000	2,4870	leicht verändert (2-4,9)	50,5000	1,2787
mild verändert (5-8)	44,0800	3,4766	mild verändert (5-8)	44,7333	3,2347
gesamt	49,5500	5,9632	gesamt	50,9375	3,9886

Abb. 36: Regression der T2-Werte der labralen Teils der Region C mit der Zunahme des Mankinwertes



Wie in Abbildungen 34 und 35 und der Tabelle 46 dargestellt, zeigte sich eine höchst signifikante Abnahme der labralen T2-Werte mit der Zunahme des Mankinscores im Sektor A . Für leichte Veränderungen änderte sich der Wert von 56,15 auf 47,1 und für milde Veränderungen von 56,15 auf 44,08.

Im labralen Bereich der Region C konnte das gleiche Bild beobachtet werden. Auch hier zeigte sich eine höchst signifikante Korrelation der T2-Werte mit der Histologie. Die T2-Werte nahmen für leichte Veränderungen von 53,54 auf 50,5 und für milde Veränderungen von 53,54 auf 44,73 ab. Diese Veränderungen sind in Abbildung 36 und Tabelle 46 dargestellt.

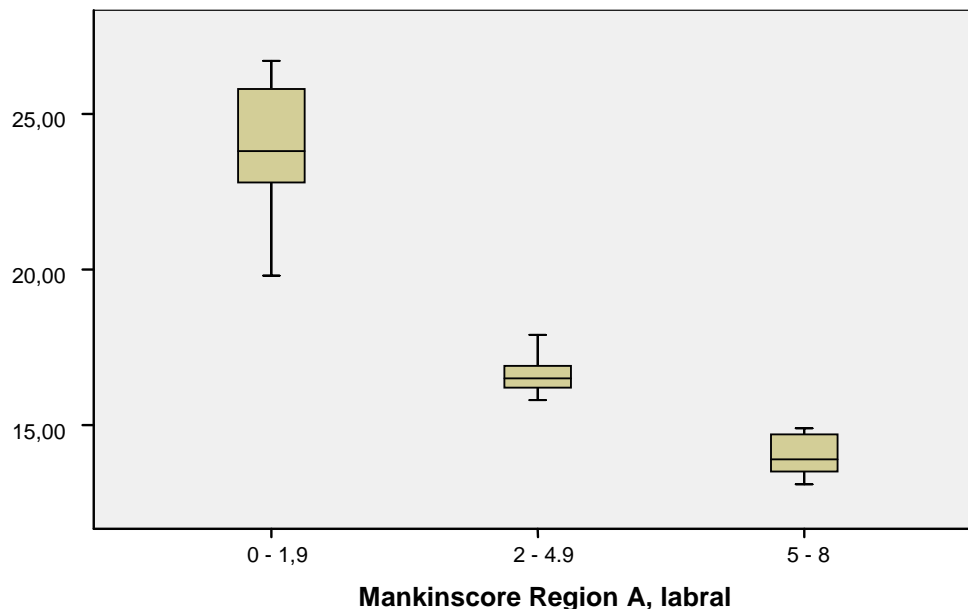
Wie oben beschrieben, zeigte sich in der T2-Sequenz ein geringer Abfall der T2-Werte bei leicht veränderter Histologie (Mankinscore 2-4,9) und ein starker Abfall bei einem Mankinscore von mehr als fünf. Es konnte sowohl in der Region A (47,1 vs. 44,08), als auch in der Region C (50,5 vs. 44,73), ein signifikanter Unterschied zwischen leichten und milden Veränderungen festgestellt werden.

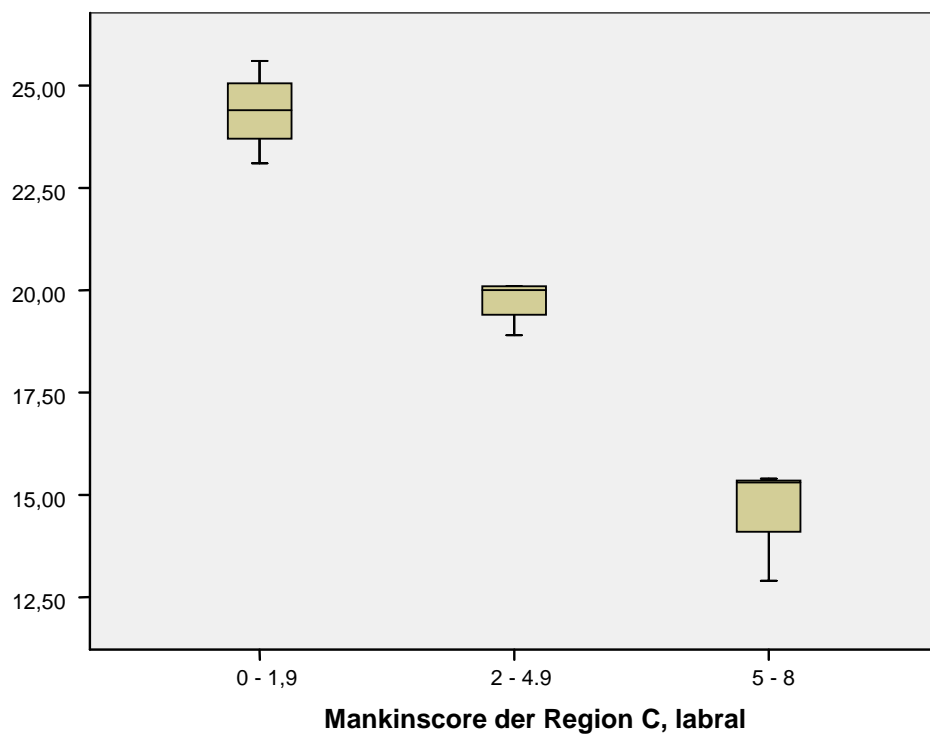
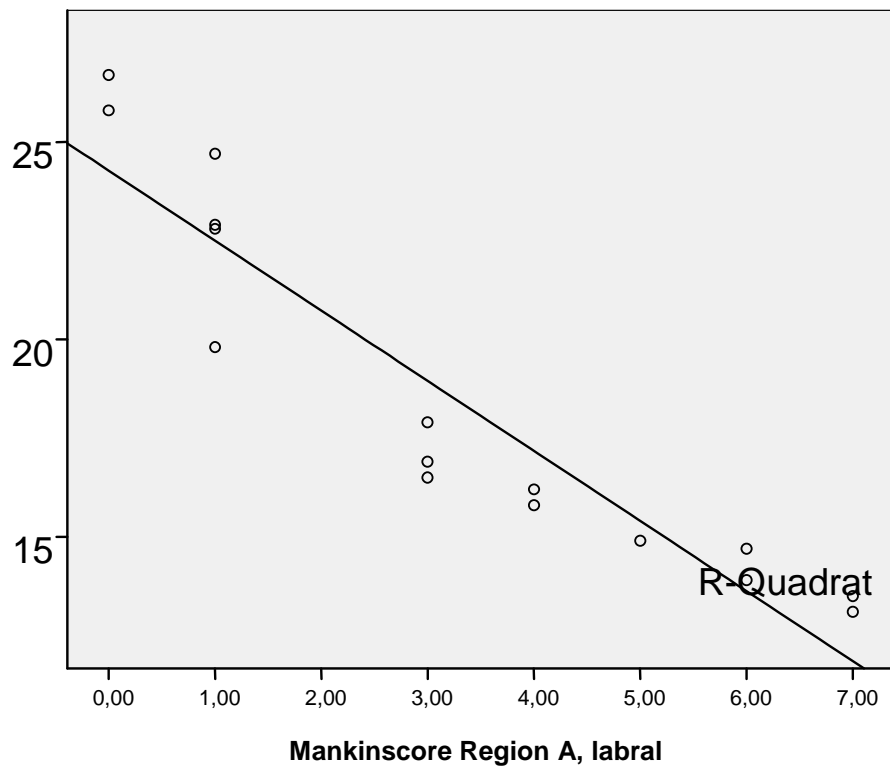
5.7.2.3 Gegenüberstellung der T2*-Sequenz und der histologischen Befundung nach Mankin

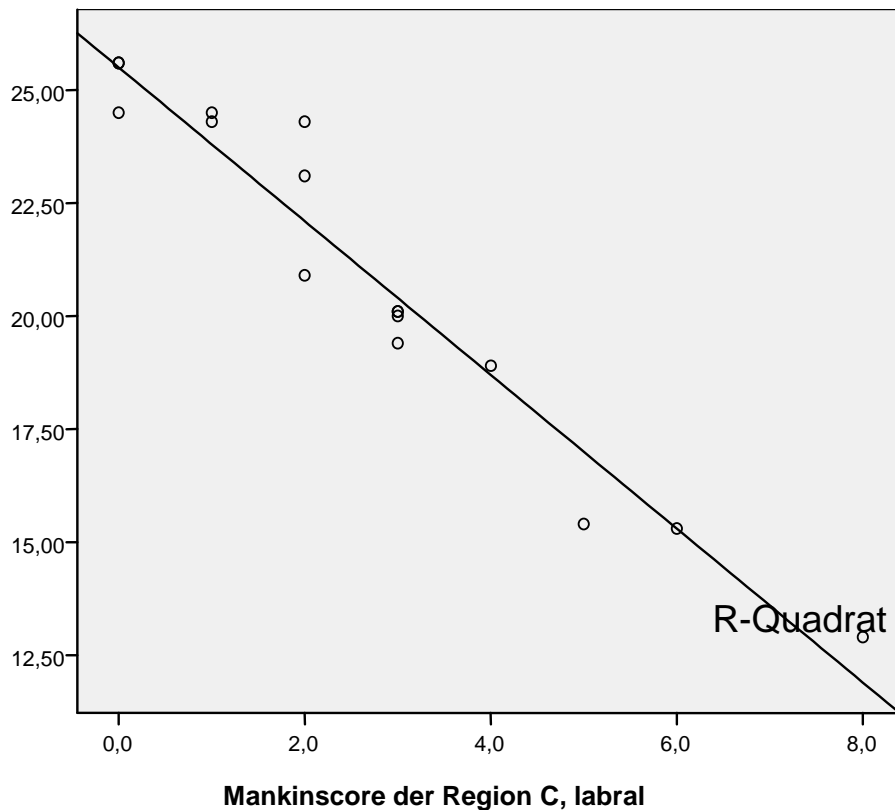
Tabelle 49: Gegenüberstellung der labralen T2*-Werte der Regionen A und C mit dem Mankinscore

Mankinscore Sektor A, labral	Mittelwert T2*	Standardab- weichung T2*	Mankinscore Sektor C, labral	Mittelwert T2*	Standardab- weichung T2*
gesund (1-1,9)	23,7833	2,4911	gesund (1-1,9)	24,1000	1,5185
leicht verändert (2-4,9)	16,6600	0,8019	leicht verändert (2-4,9)	19,7000	0,5339
mild verändert (5-8)	14,0200	0,7694	mild verändert (5-8)	14,5333	1,4154
gesamt	18,5063	4,6241	gesamt	20,9313	3,9327

Abb. 37 bis 40: Gegenüberstellung der labralen T2*-Werte der Regionen A und C mit den Kriterien nach Mankin und die Darstellung der Regression







Den Abbildungen 37-40 und der Tabelle 49 ist zu entnehmen, dass sich für die T2*-Werte, sowohl für den labralen Teil der Region A, als auch für den labralen Teil der Region C, eine gute Korrelation zur Histologie ergab.

Die Tabelle 49 und die Abbildungen 38 und 40 zeigen, dass ein höchst signifikante Unterschiede der T2*-Werte mit Zunahme des Mankinscores für den labralen Bereich des Sektors A ($r = 0,874$) und für den Sektor C ($r = 0,94$) bestanden. Die T2*-Werte nahmen signifikant für leichte und milde Veränderungen in der Region A (23,78 vs. 16,66 und 23,78 vs. 14,02) und C (24,1 vs. 19,70 und 24,1, vs. 14,53) ab.

Es ergab sich, wie auch schon zuvor bei der T2-Sequenz gesehen, ein

höchst signifikanter Unterschied zwischen den Mankinscores 2-4,9 (Grad 1) und 5-8 (Grad 2) für den labralen Teil der Regionen A (16,6 vs. 14,02) und C (19,7 vs. 14,53).

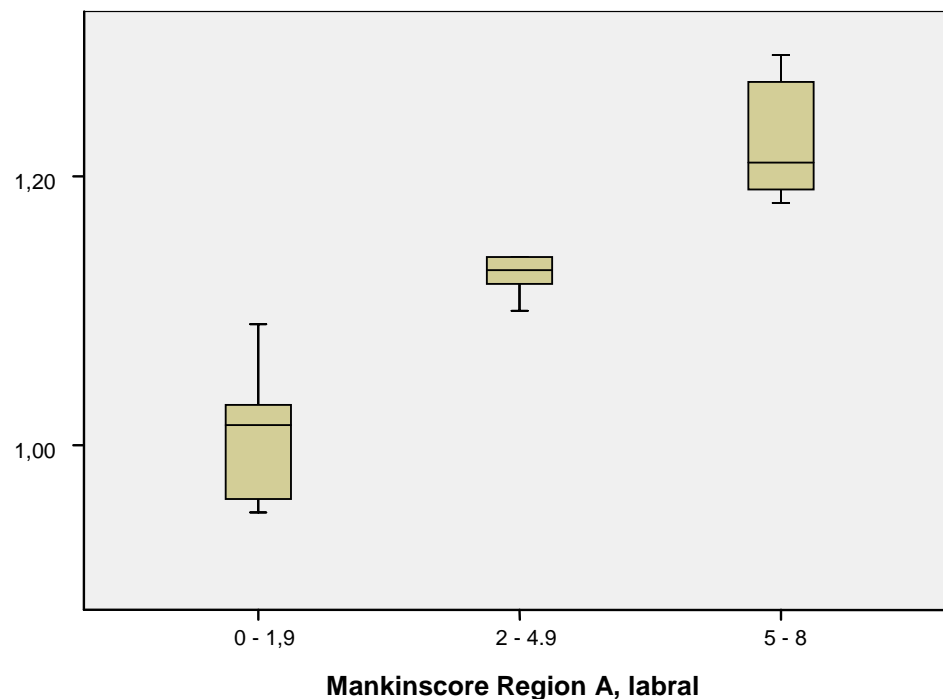
Die T2*-Werte waren sowohl für die leichten (19,7 vs. 16,66), als auch für die milden (14,53 vs. 14,02) Veränderungen (Tabelle 49) in der Region C insgesamt etwas weniger erniedrigt, als in der Region A.

5.7.2.4 Gegenüberstellung der Diffusionssequenz mit der histologischen Befundung nach Mankin

Tabelle 50: Gegenüberstellung der labralen Diffusionswerte der Regionen A und C mit dem Mankinscore

Mankinscore Sektor A, labral	Mittelwert Diffusion	Standard- abweichung	Mankinscore Sektor C, labral	Mittelwert Diffusion	Standard- abweichung
gesund (1-1,9)	1,0100	0,0510	gesund (1-1,9)	1,0300	0,0595
leicht verändert (2-4,9)	1,1360	0,0336	leicht verändert (2-4,9)	1,1380	0,0148
mild verändert (5-8)	1,2280	0,0492	mild verändert (5-8)	1,2067	0,0208
gesamt	1,1175	0,1031	gesamt	1,0969	0,0844

Abb. 41 und 42: Gegenüberstellung der labralen Diffusionswerte der Region A mit den Mankinwerten und die Darstellung der Regression



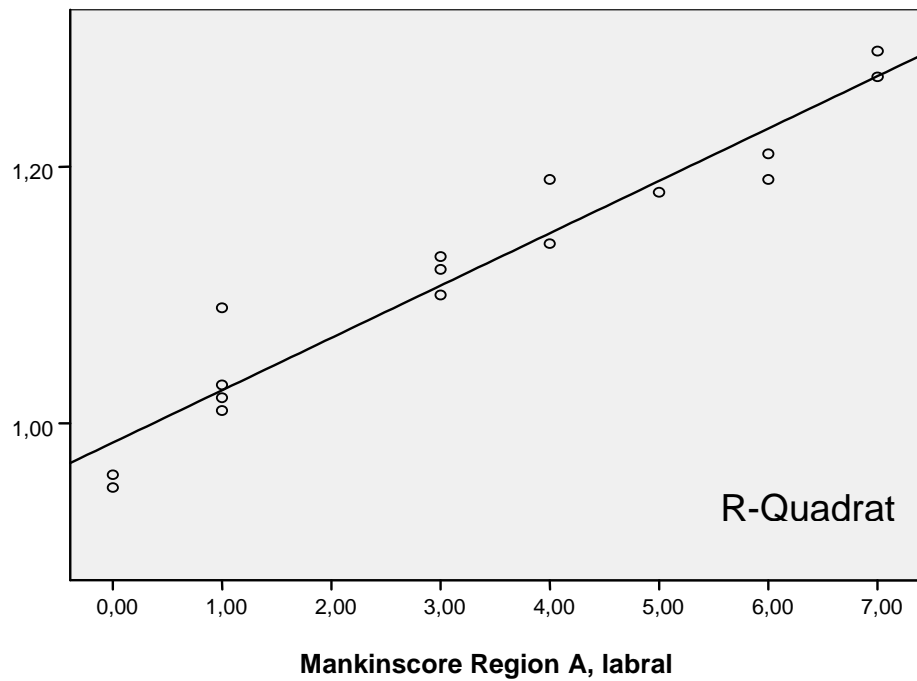
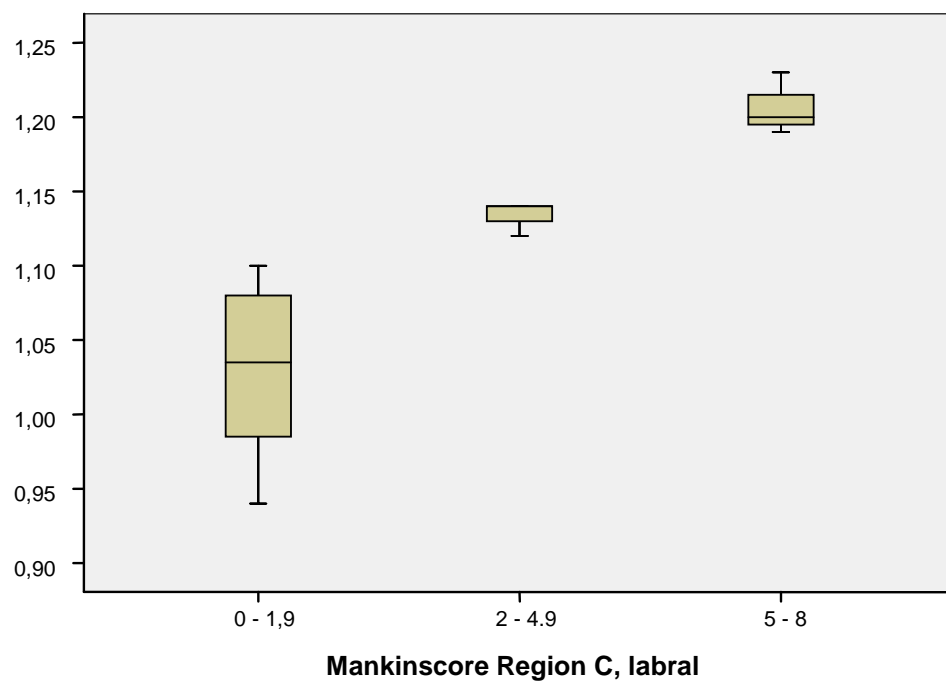


Abb. 43: Gegenüberstellung der labralen Diffusionswerte der Region C mit den Kriterien nach Mankin



Wie in Tabelle 50 und den Abbildungen 41-43 zu erkennen ist, nahm der Diffusionswert mit steigendem Mankinscore im labralen Teil der Sektoren A und C zu. Es bestand eine besonders gute Korrelation zwischen den histologischen Befunden und den Diffusionsscores in beiden Sektoren. Die Werte stiegen für die Region A bei leichten Veränderungen von 1,01 auf 1,14 und für milde von 1,01 auf 1,23. In der Region C nahmen die Werte von 1,03 auf 1,14 und 1,03 auf 1,21 zu.

Es zeigte sich für die Diffusionssequenz, wie in Abbildung 42 dargestellt, die stärkste Korrelation aller Methoden zum histologischen Goldstandard für den labralen Teil des Sektors A ($r = 0.929$).

Wie auch schon bei beiden Mappingsequenzen (T2 und T2*) zuvor, wurde ein signifikanter Unterschied zwischen leichten und milden Veränderungen der Regionen A (1,14 vs. 1,23) und C (1,14 vs. 1,21) festgestellt.

5.7.3 Gegenüberstellung der verschiedenen Sequenzen untereinander

5.7.3.1 Gegenüberstellung der PD-FSE-Sequenz und beider Mappingsequenzen T2 und T2*

Tabelle 51: Gegenüberstellung der Befunde der PD-FSE-Sequenz mit beiden Mappingsequenzen (T2 und T2*) der Region A

Befunde Sektor A(7-9)	Mittelwert T2	Standardabweichung T2	Mittelwert T2*	Standardabweichung T2*
normal	54,0278	2,6434	23,1000	1,8747
Signalintensitätsänderung	51,2250	1,7993	21,0000	1,2787
Oberflächenfibrillation	49,8167	2,3645	20,4667	1,1515
gesamt	52,5375	2,8969	22,0813	1,9581

Wie in Tabelle 51 und Abbildung 44 dargestellt, zeigte sich eine geringe Korrelation der morphologischen Befunde der PD TSE-Sequenz und beider Mappingsequenzen. Sowohl mit der T2-Sequenz, als auch mit der T2*-Sequenz, zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation. Dennoch war eine abnehmende Tendenz der T2 und T2*-Werte, sowohl von normalem Knorpel auf eine Signalintensitätsveränderung (54,03 vs. 51,23 und 23,10 vs. 21,0), als auch von einer Signalintensitätsveränderung auf eine Oberflächenfibrillation (51,23 vs. 49,82 und 21,0 vs. 20,47), zu erkennen. Diese Tendenz lässt sich der Abbildung 31 entnehmen.

5.7.3.2 Gegenüberstellung der beiden Mappingsequenzen T2 und T2* untereinander

Abb. 45: Gegenüberstellung der T2- und T2*-Werte untereinander

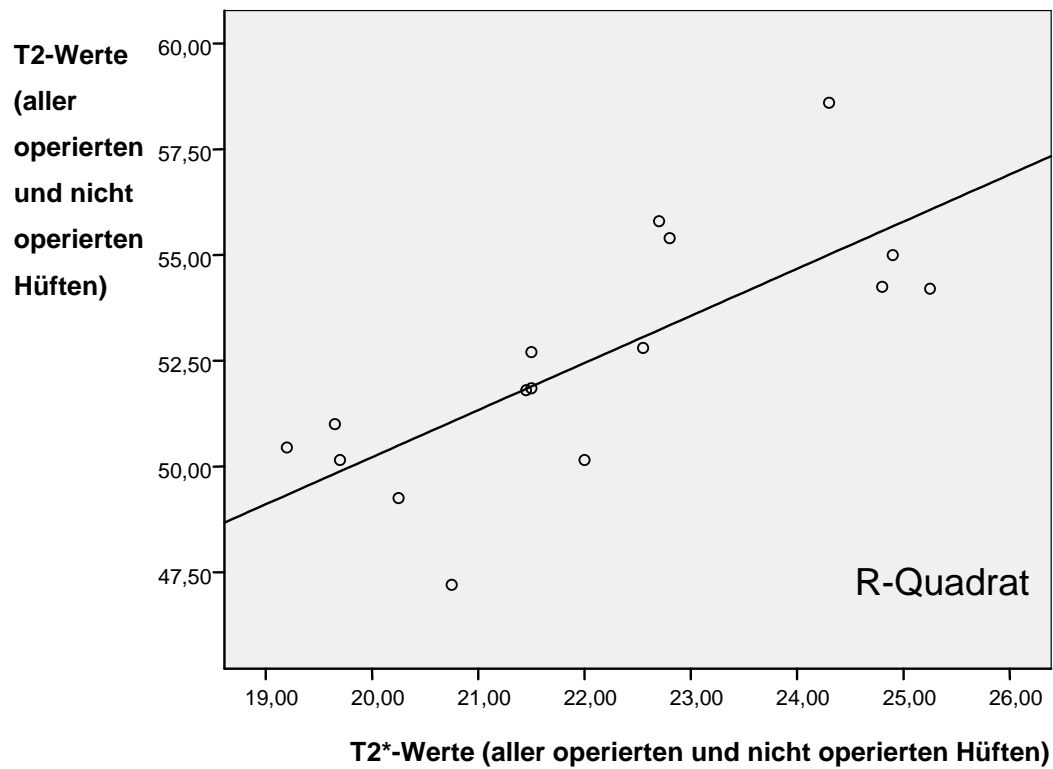
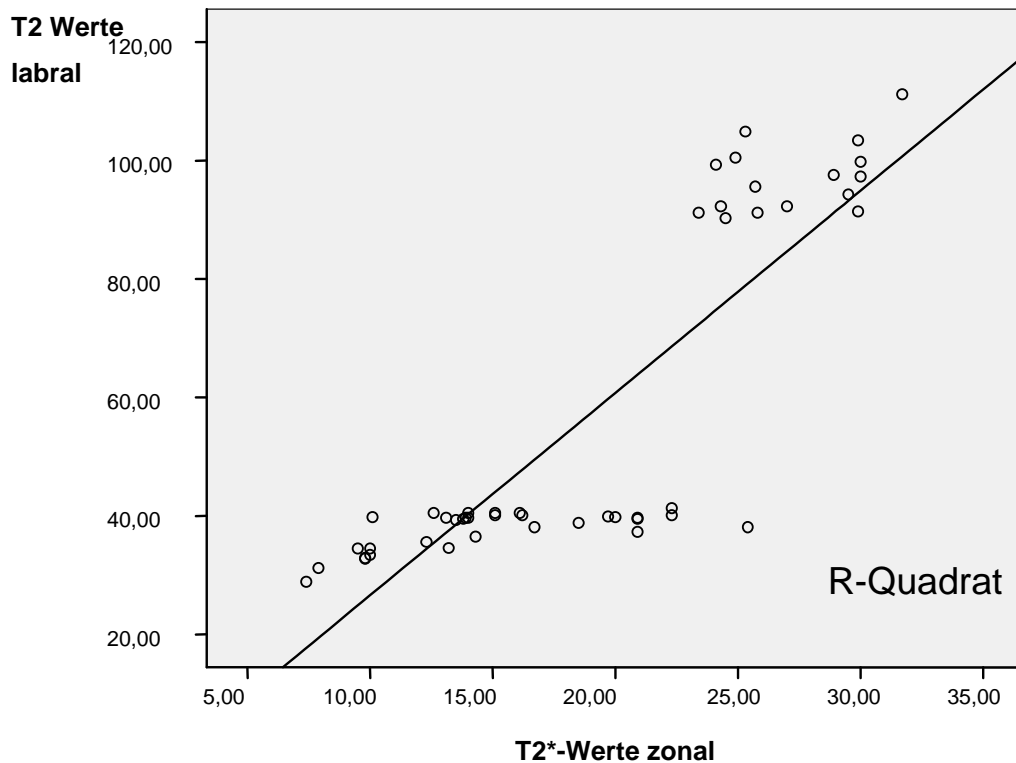


Abb. 46: Gegenüberstellung der zonalen T2- und T2*-Werte untereinander



Wie in den Abbildungen 45 und 46 dargestellt, bestand bei Betrachtung der Gesamtwerte nur eine schwache Korrelation ($r = 0,567$) zwischen den T2 und den T2*-Werten. Betrachtet man die Werte allerdings zonal, ergibt sich eine starke Korrelation zwischen den beiden Werten ($r = 0,723$).

5.8 Abbildungsergänzung zu den Resultaten

Abb. 10: Labrumschäden nach Beck

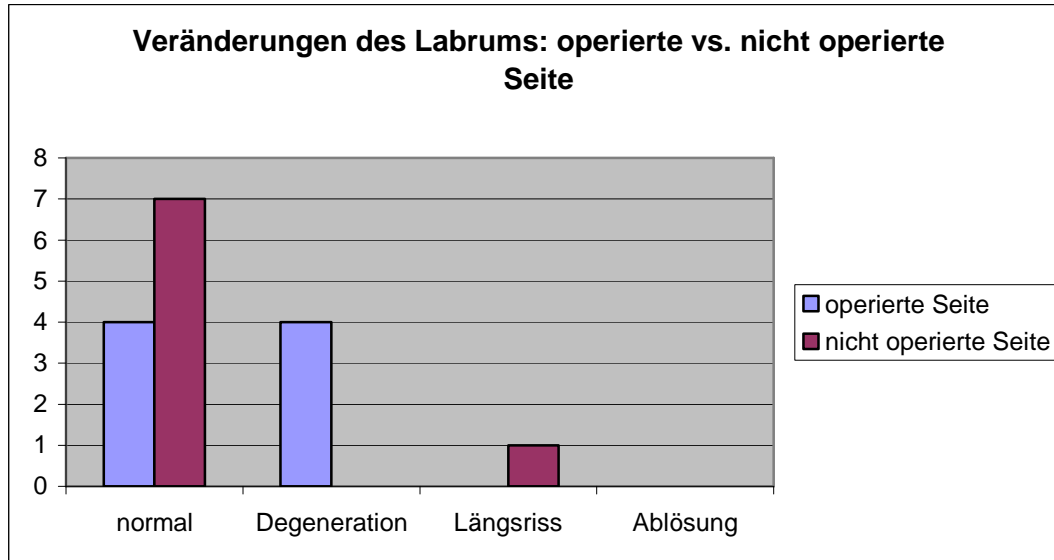


Abb. 11: Knorpelschäden nach Beck

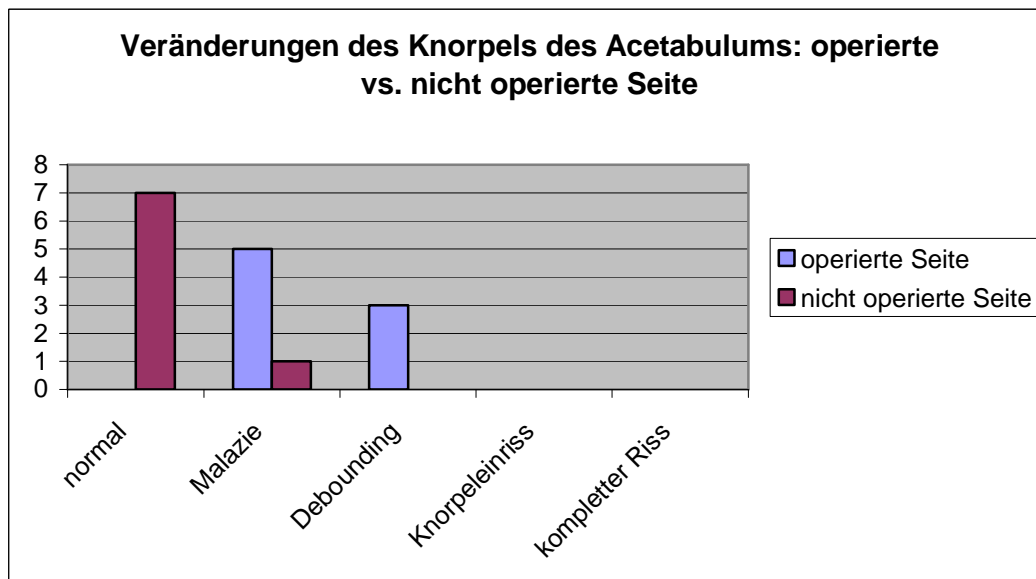


Abb. 12: Labrumschäden nach Beck regional aufgeteilt

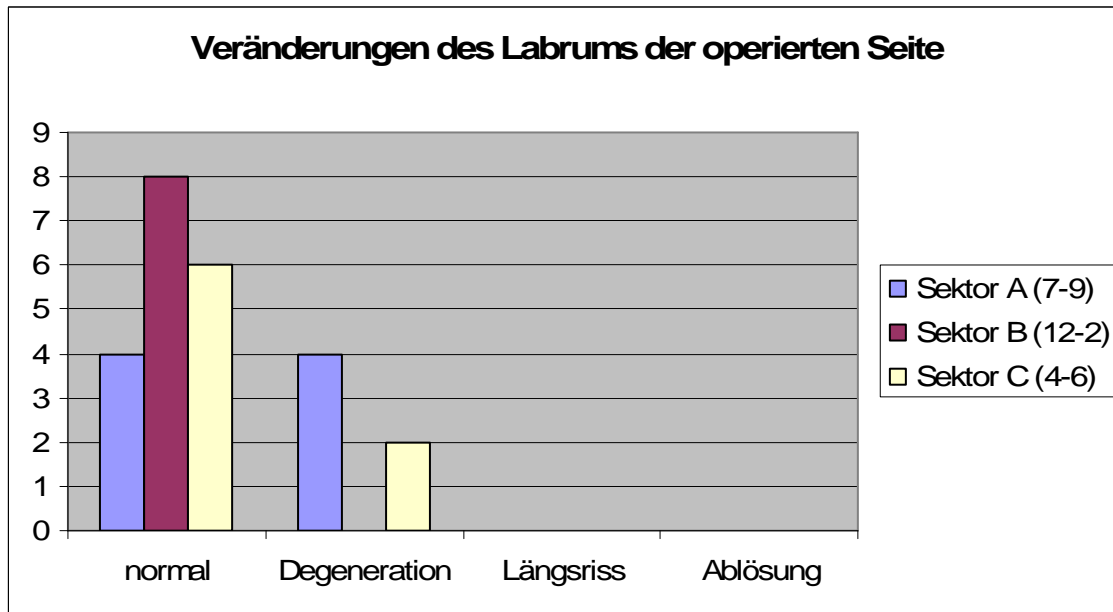


Abb. 13: Knorpelschäden nach Beck zonal aufgeteilt

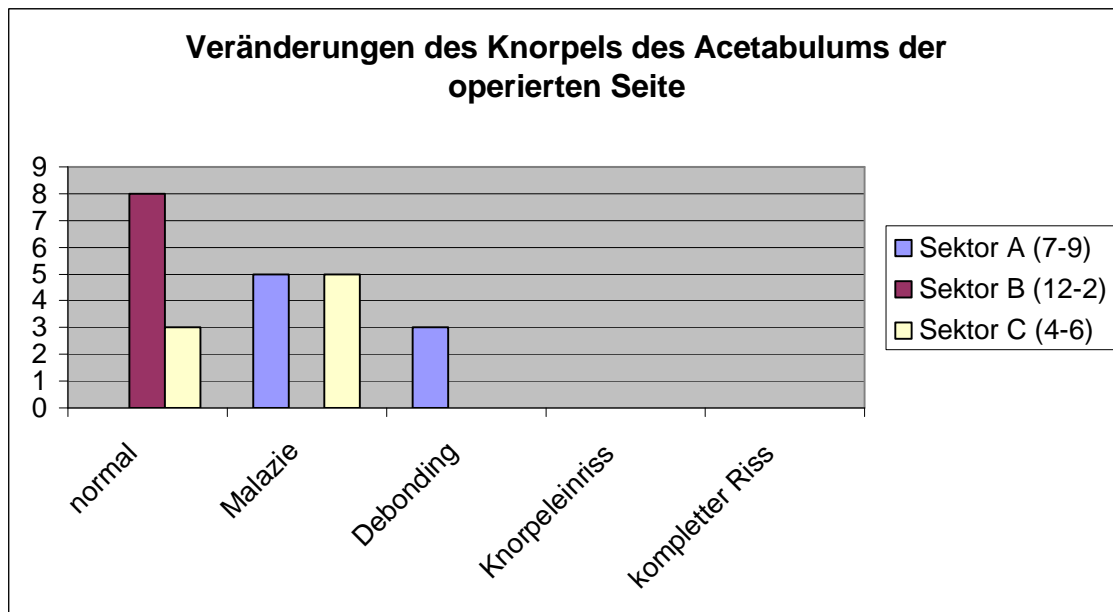


Abb. 14: Beispielbilder makroskopischer Veränderungen des Acetabulums

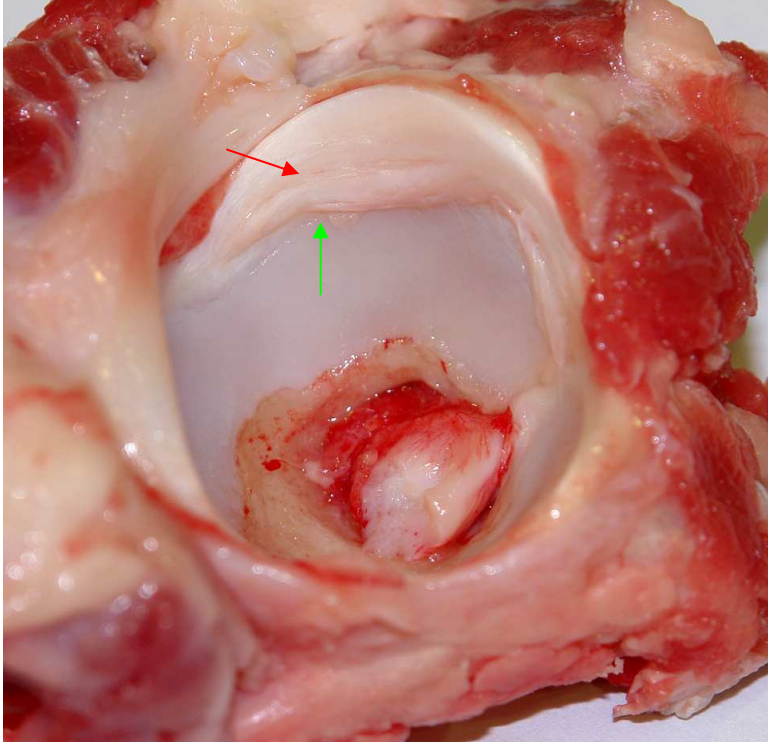

	<p><i>Schaf 1029 operiert: Längsriss (rot), Debonding (grün)</i></p>
	<p><i>Schaf 1030 operiert: Knorpelrisse (rot), Längsriss im Labrum (grün)</i></p>

Abb. 15: Beispielbilder der Immunhistochemischen Auswertung

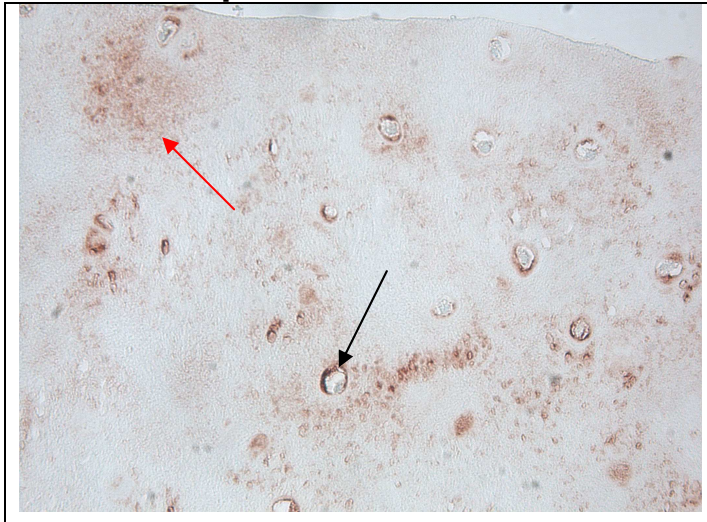

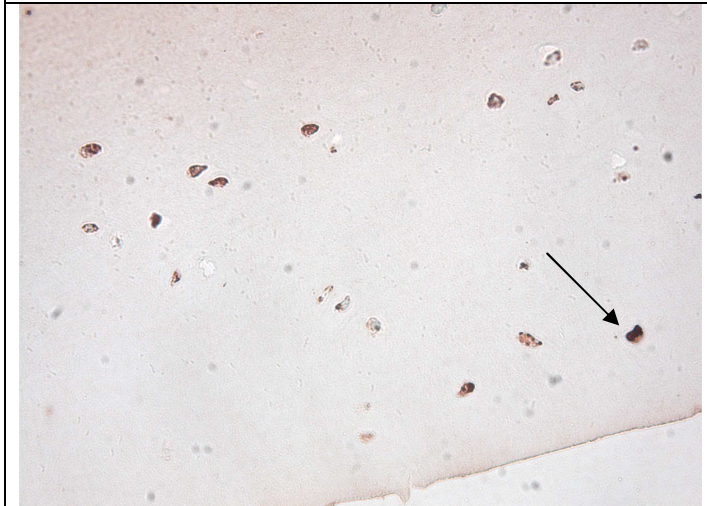
	<p><i>Gesamtkollagenbestimmung der Knorpelprobe des Schafes 1034 aus dem Impingementsektor</i> Die vermehrte Bildung des Kollagens Typ II macht sich durch die perinukleäre rötliche Färbung der Chondrozyten (schwarzer Pfeil) und das rötliche, wolkige Erscheinungsbild der Knorpelmatrix (roter Pfeil) bemerkbar.</p>
	<p><i>Kollagenspaltproduktbestimmung mit polyklonalen Kaninchenantikörpern der Knorpelprobe des Schafes 1034 aus dem Impingementsektor</i> Die vermehrte Bildung der Kollagenspaltprodukte macht sich durch die perinukleäre rötliche Färbung der Chondrozyten (schwarzer Pfeil) und das rötliche, wolkige Erscheinungsbild der Knorpelmatrix (roter Pfeil) bemerkbar.</p>
	<p><i>Kollagenspaltproduktbestimmung mit monoklonalen Mausantikörpern der Knorpelprobe des Schafes 1023 aus dem Impingementsektor</i> Die vermehrte Bildung des Kollagens Typ II macht sich durch perinukleäre rötliche Färbung der Chondrozyten (schwarzer Pfeil) bemerkbar.</p>

Abb. 16: PD-FSE mit erhöhter Singanlintensität im Knorpel und Einriss des Labrums

Veränderung des Knorpels (grün) und Einriss des Labrums (rot) mit makroskopischen Korrelat auf der operierten Seite, Region A, Schaf 1023 mit 10 Wochen Laufzeit.

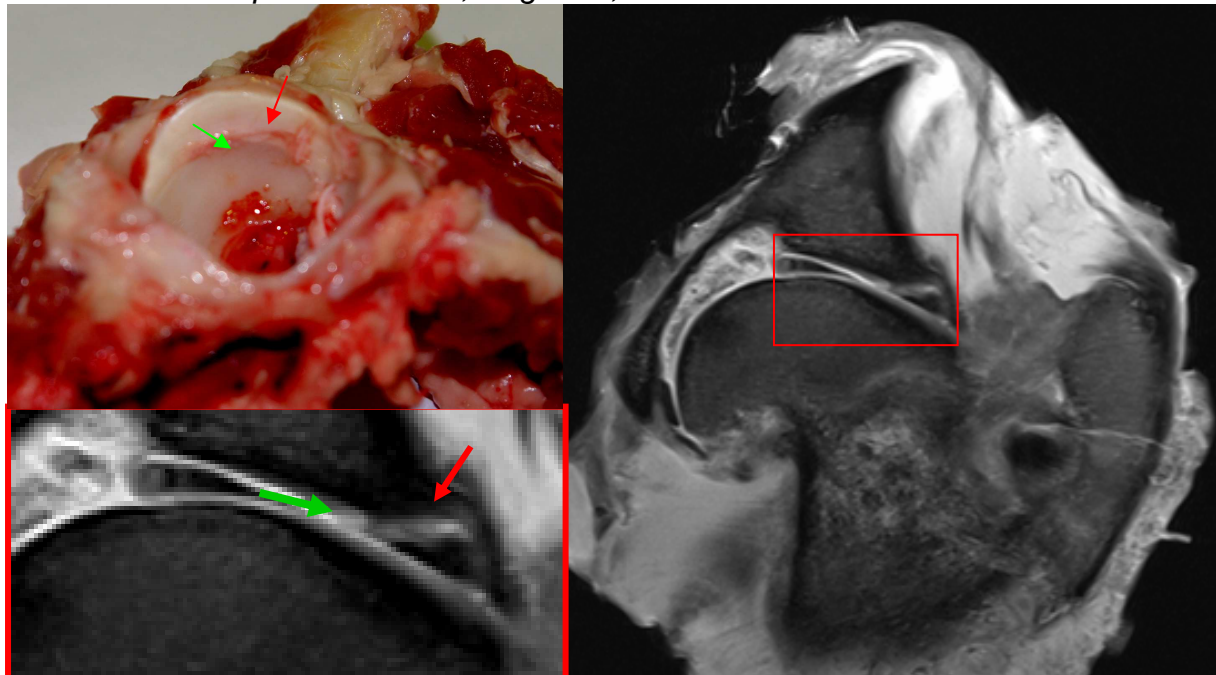


Abb. 17: Gegenüberstellung der histologischen Veränderungen des acetabulären und femoralen Knorpels mit der 2D PD-FSE.

Signalalterationen korrelieren mit den histologischen Veränderungen (Schaf 1033 Region A).

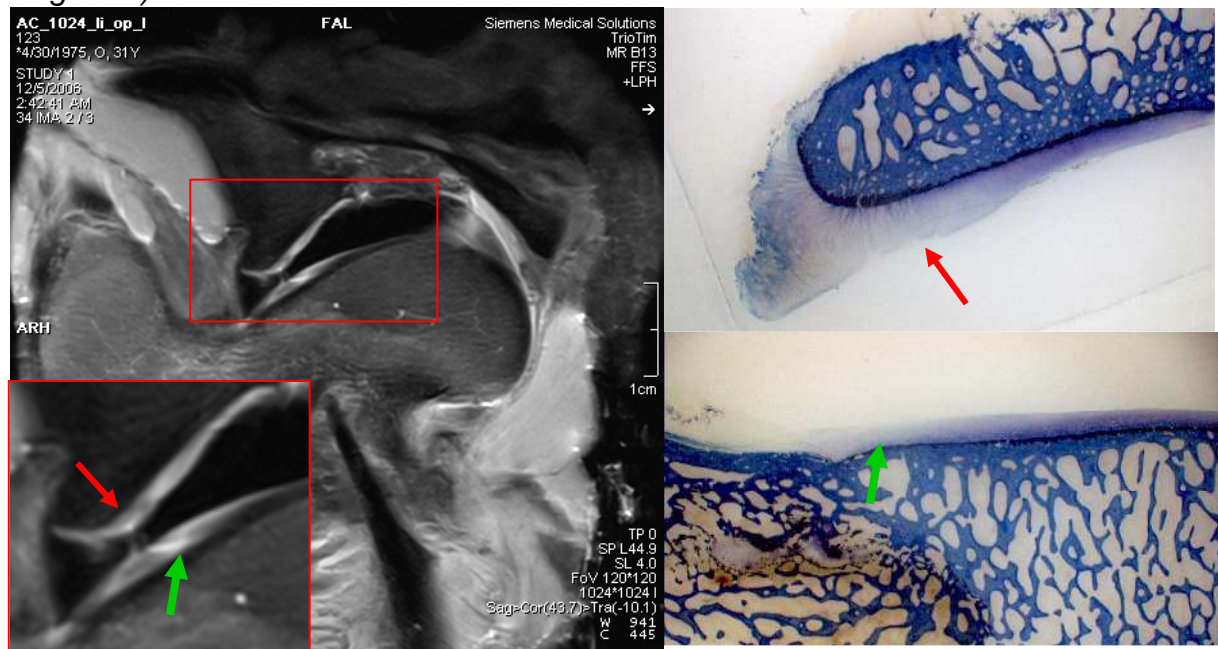


Abb. 18: Abb. 18: Korrelation der histologischen Knorpelveränderung mit der PD FSE

Zunahme der Signalintensität im Bereich des veränderten Knorpels (Schaf 1023 Region A)

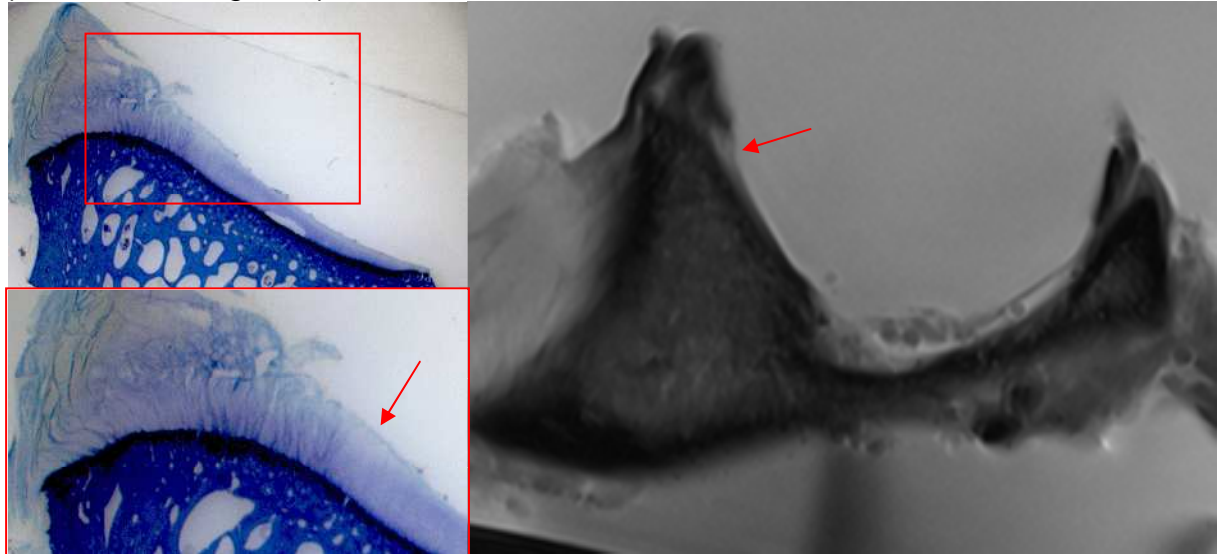


Abb. 19: Darstellung einer Knorpelläsion mit dem T2-Mapping

Vergleich zu den makroskopischen und histologischen Bildern (Schaf 1023 Region A)

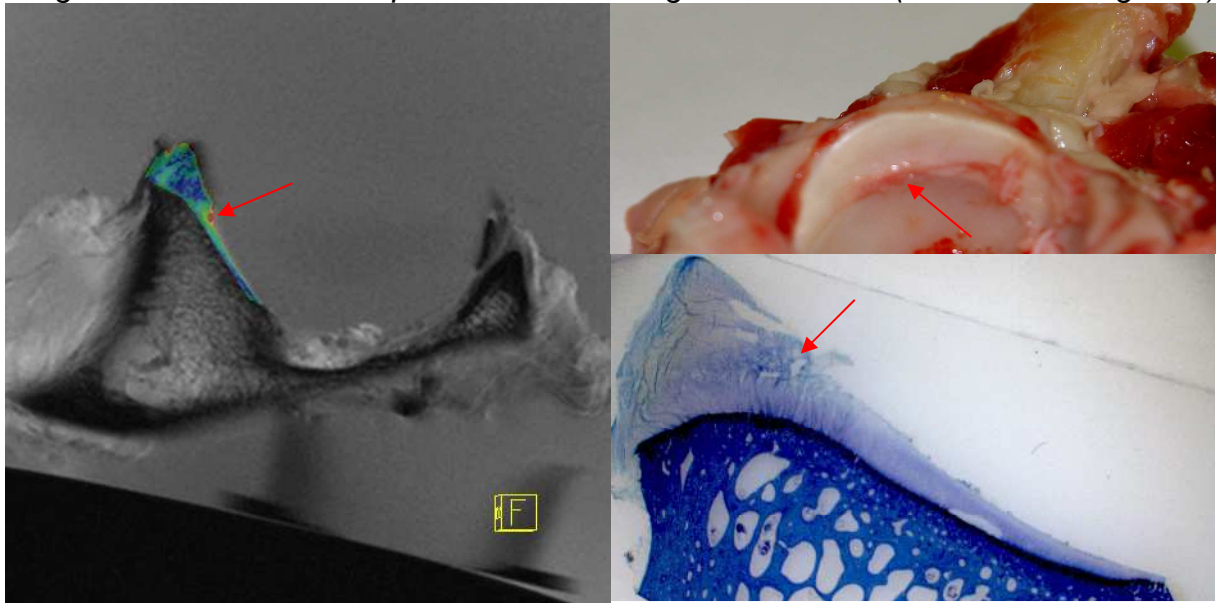


Abb. 20: Boxplot der T2-Werte des Acetabulums

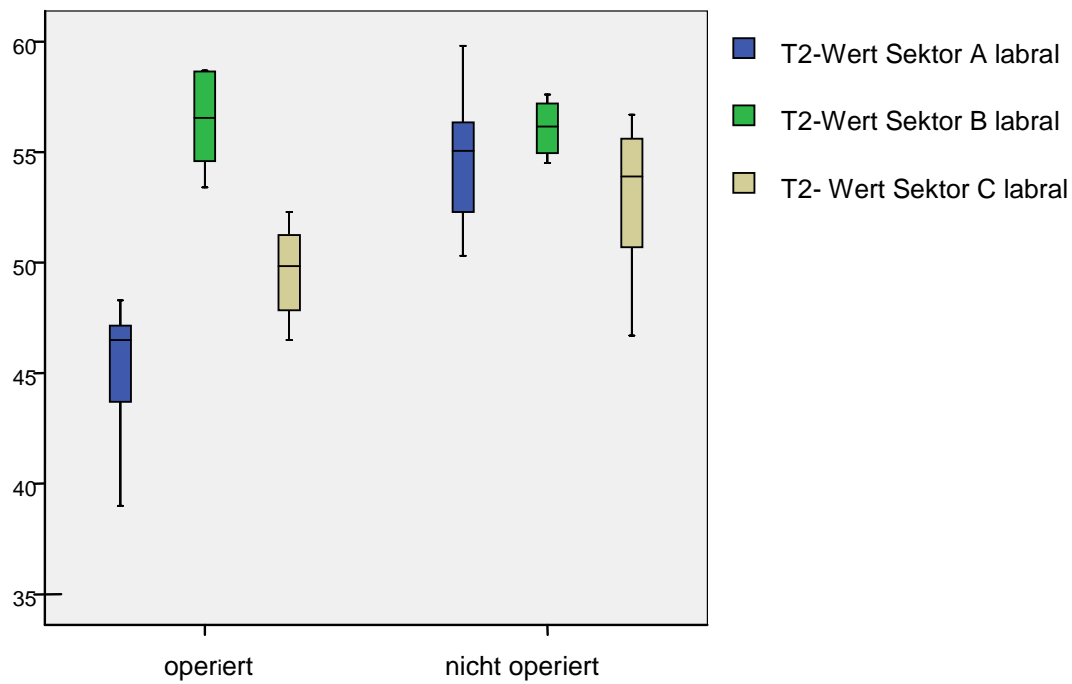


Abb. 21: Boxplot der labralen T2-Werte des Acetabulums

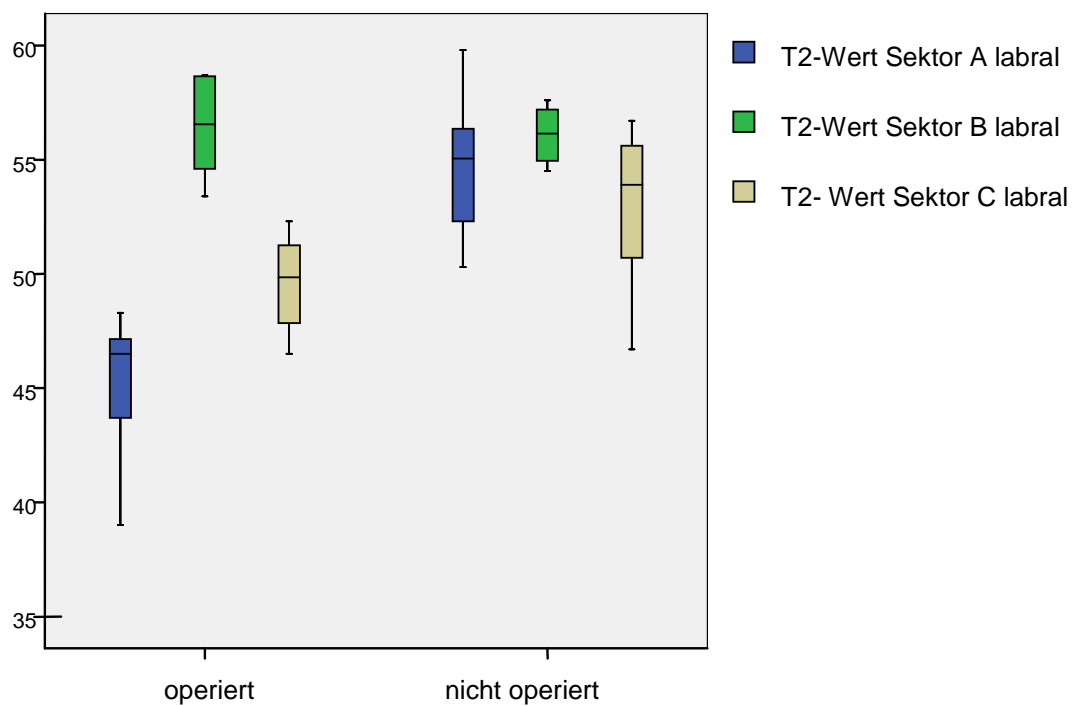


Abb. 22: Verteilung des T2-Wertes der verschiedenen Knorpelschichten im labralen Teil des Sektor A

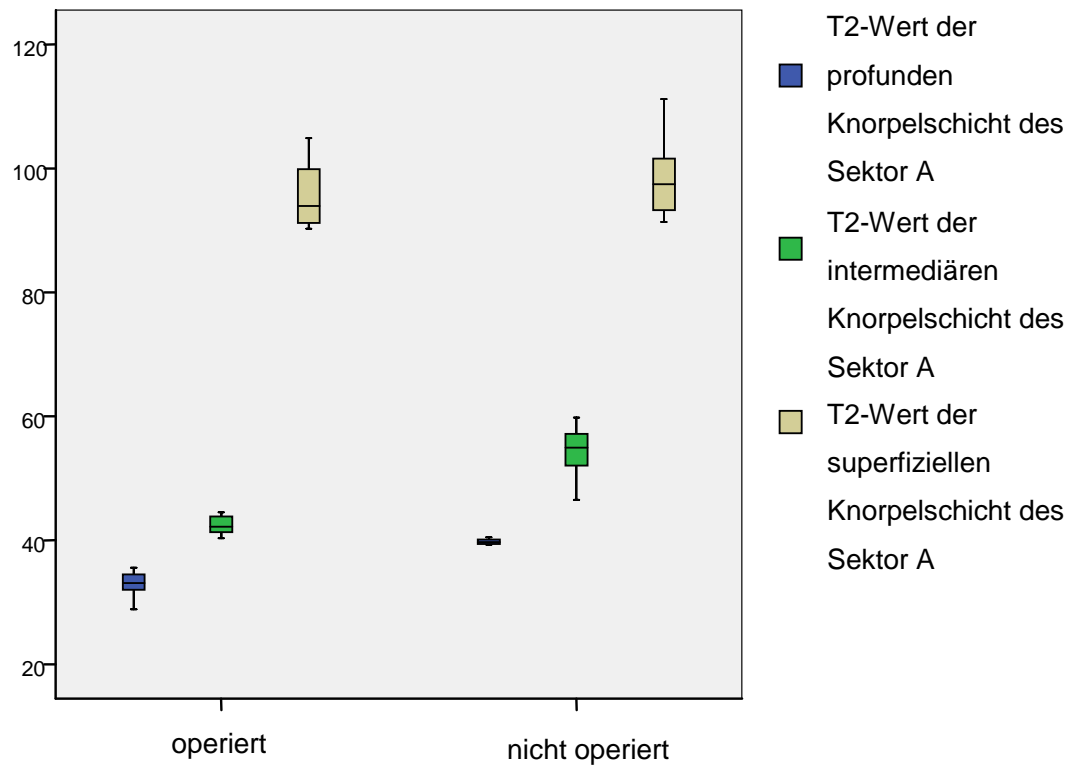


Abb. 23: Darstellung der zonalen Schichtung des Knorpels mit dem T2-Mapping (Schaf 1023 Region C)

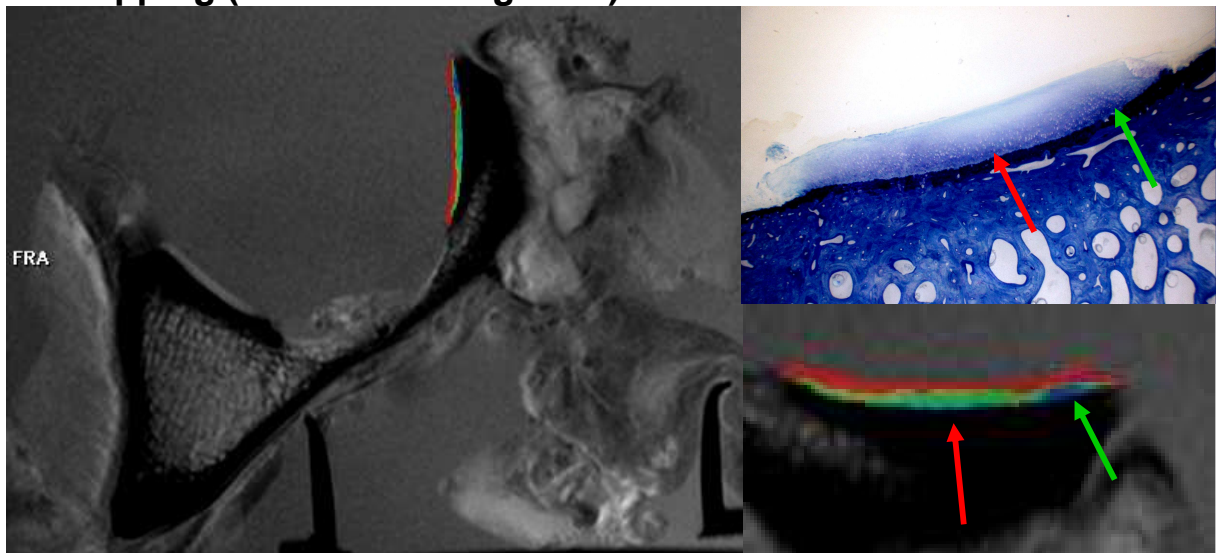


Abb. 24: Boxplot der T2*-Werte des Acetabulums

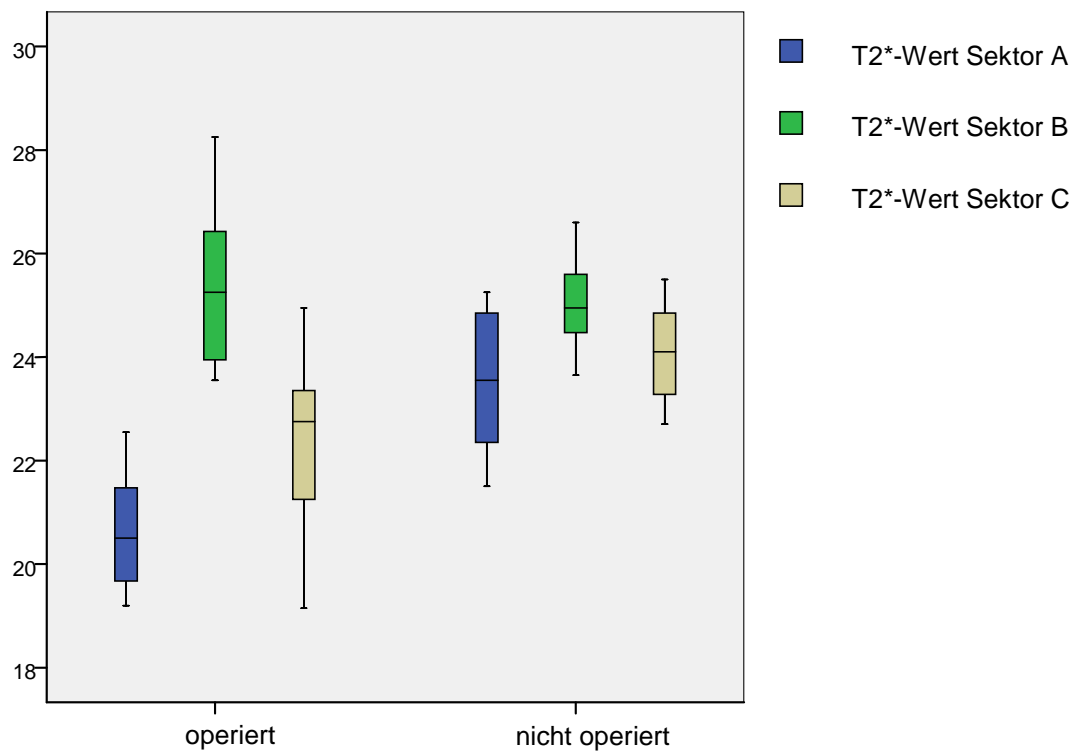


Abb. 25: Darstellung einer Knorpelveränderung (Schaf 1023, Region A) mit dem T2*-Mapping im histologischen und makroskopischem Vergleich

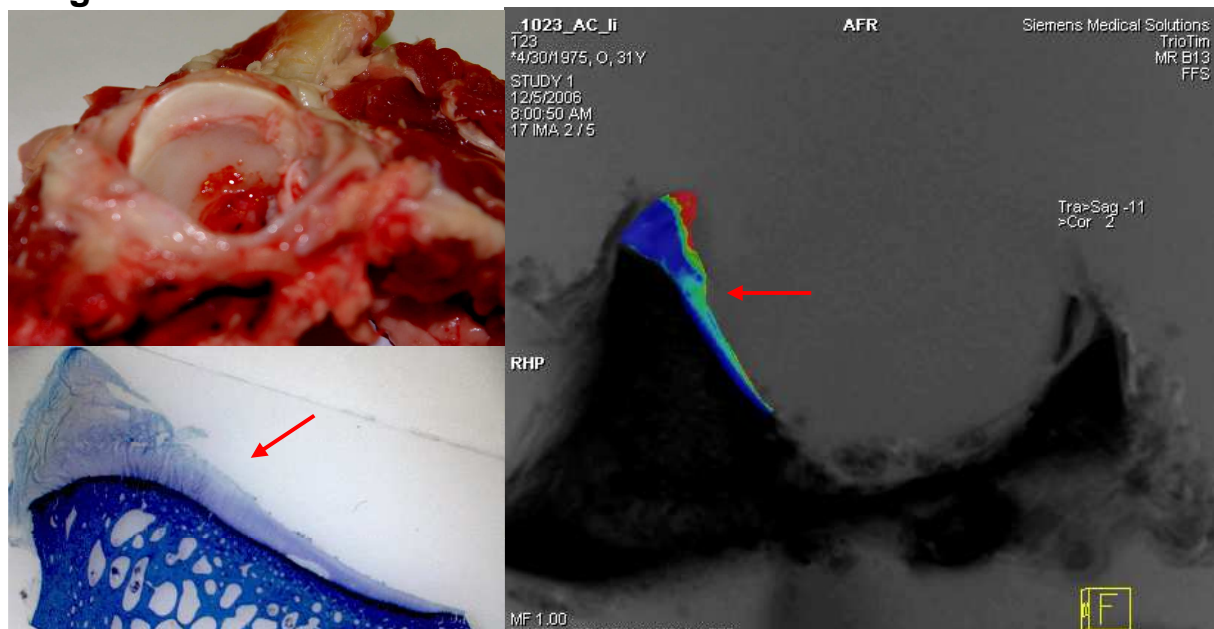


Abb. 26: Darstellung einer Knorpelveränderung (Schaf 1025, Region C) mit dem T2*-Mapping im histologischen Vergleich

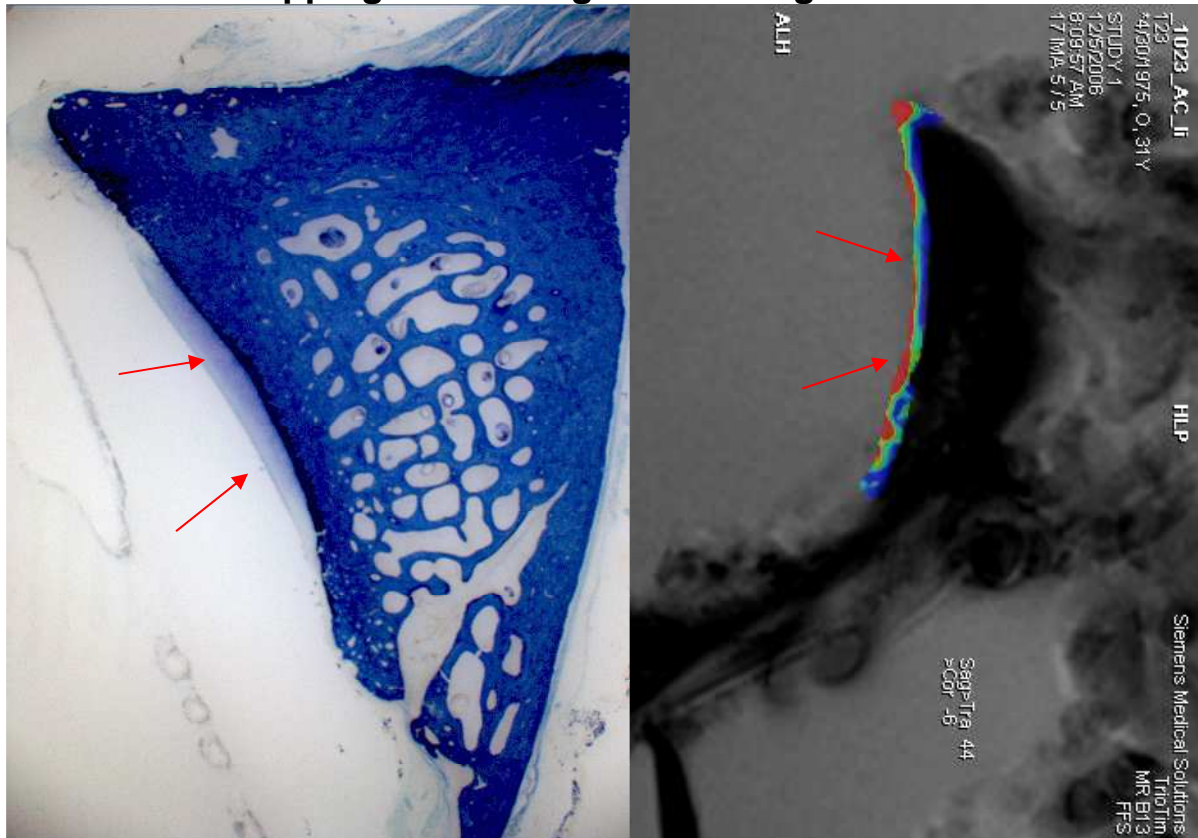


Abb. 27: Boxplot der labralen T2*-Werte des Acetabulums

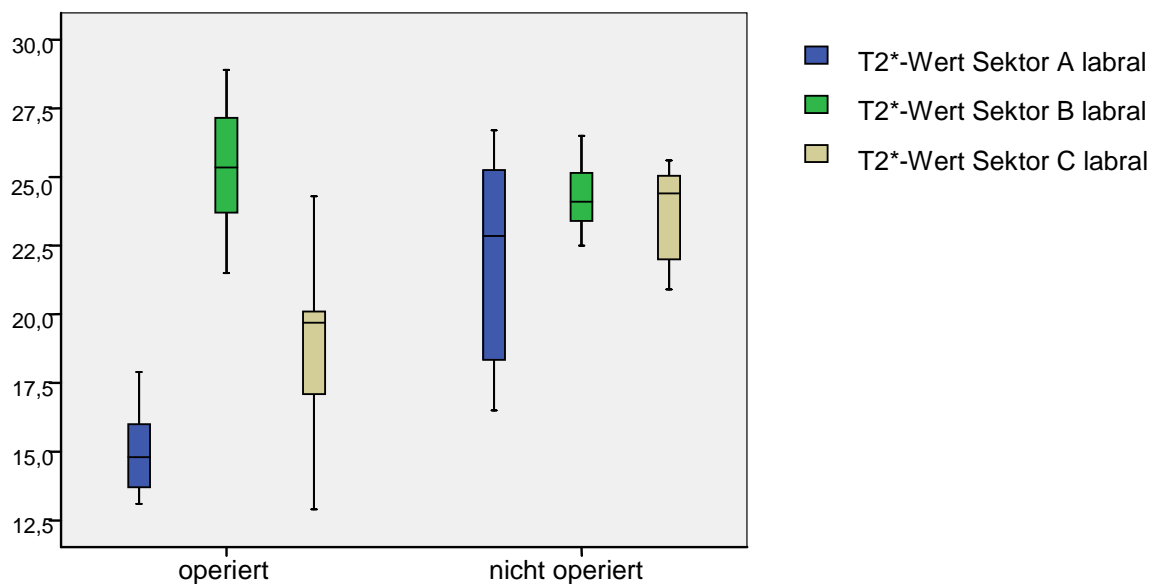


Abb. 28: Änderung des Diffusionsquotient (Schaf 1023 Region A)

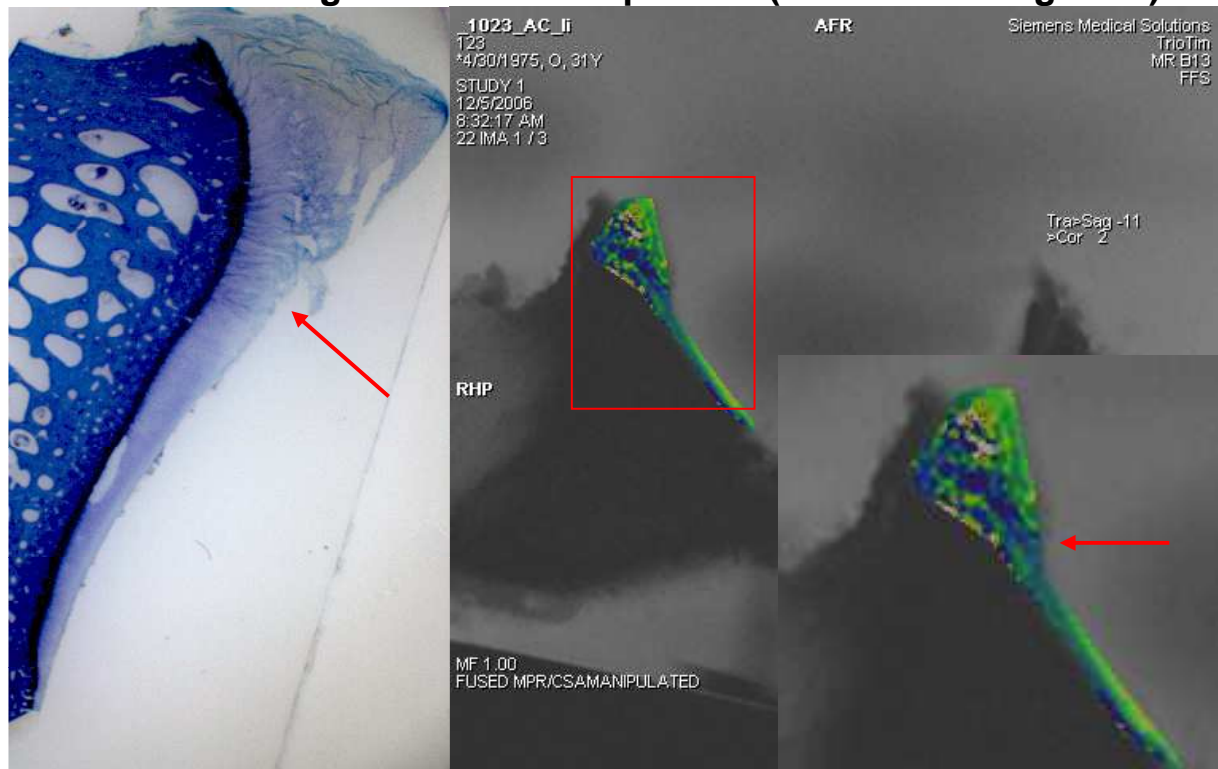


Abb. 29: Änderung des Diffusionsquotient (Schaf 1023 Region C)

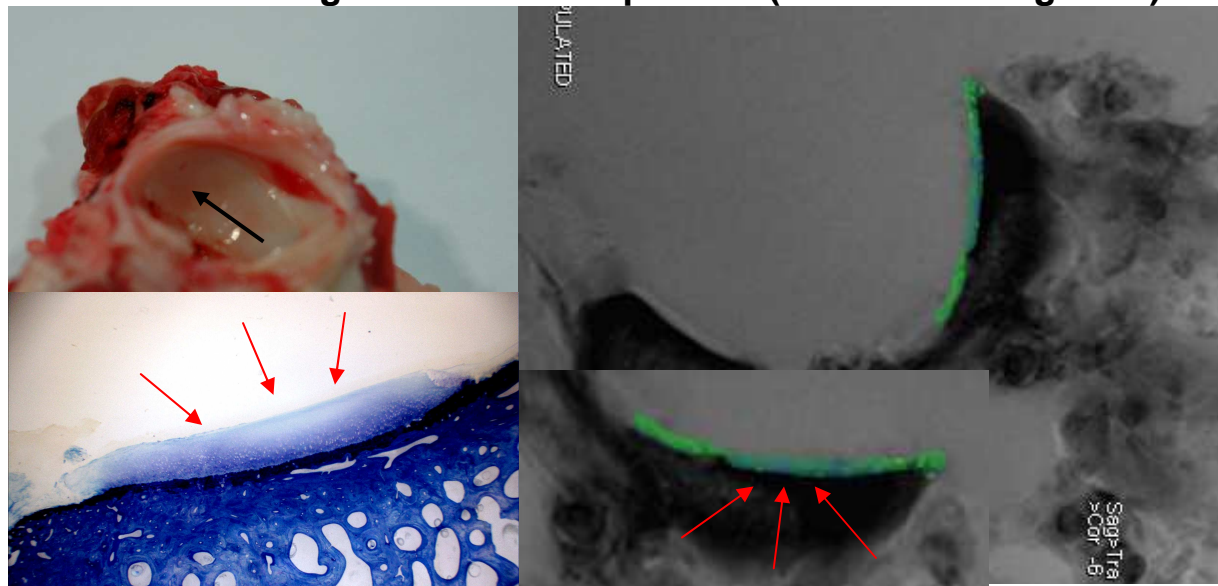
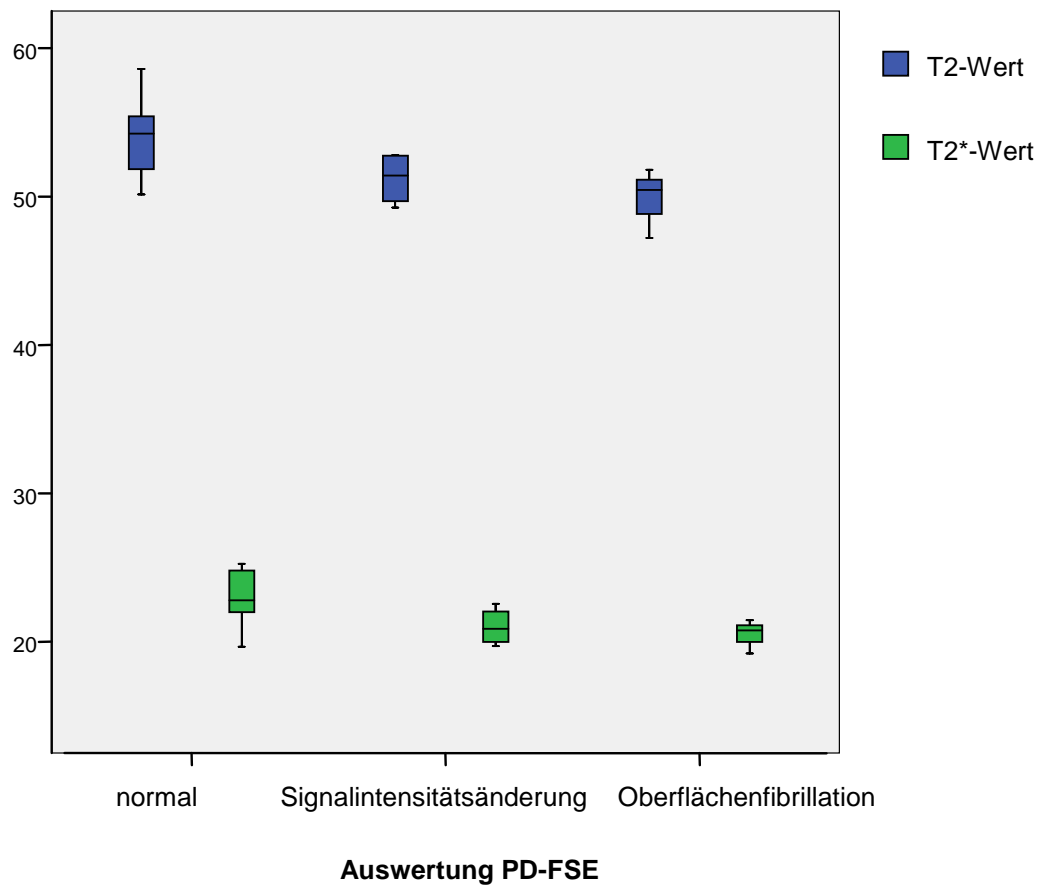


Abb. 44: Gegenüberstellung der T2- und T2*-Werte der Region A mit der PD-FSE-Sequenz



6. Diskussion

Die gewünschten Veränderungen am Knorpel und den Labra der operierten Seite konnten trotz der geringen Schafanzahl von acht Schafen, die aufgrund des Tierschutzes nötig war mit dem Tiermodell der Varisationsosteotomie ohne Ausnahme erzeugt werden. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Operationmethode ausreichend im vorausgehenden Modell validiert worden ist (41). Diese Frühveränderungen des Knorpels an den für das Impingement typischen Stellen konnten dann je nach Sequenz mit unterschiedlicher Genauigkeit detektiert werden. Trotz der geringen Schafanzahl waren alle Sequenzen in der Lage, die Knorpelläsionen zu erkennen, es ergaben sich lediglich Diskrepanzen beim Schweregrad der Veränderungen im Vergleich mit der Histologie. Dennoch waren alle neuen, knorpelsensitiven Sequenzen den herkömmlichen Sequenzen zu Erkennung von Knorpelschäden hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen.

Die Veränderungen entsprachen weitestgehend denen bei Menschen. Sie kamen hauptsächlich am Knorpel, an den Labra des Sektors 7-9 und am Übergang des Femurkopfes in den Femurhals vor (10, 46). Diese Veränderungen im Sektor 4-6 werden ebenfalls beim Menschen beobachtet, allerdings waren sie wesentlich weniger früh ausgeprägt als im hier vorgestellten Schafmodell (10, 46, 64, 67, 145). Die ausgeprägten Veränderungen zentral am Femurkopf wurden beim Menschen hingegen nicht beobachtet.

6.1.1 Probenentnahmemethode

Die Probenentnahmemethode hatte sich bereits im vorausgehenden Modell bewährt (41). Allerdings war es notwendig die Schlachtmethode zu ändern, um die Bildung eines Hämatoms zu verhindern. Dies gelang bei allen Schafen. Auch der Zeitraum von ca. 60 Stunden zwischen der Schlachtung und der Entnahme der Proben und deren Verbringung ins Formalin stellte sich als unproblematisch dar. Keines der Präparate zeigte im Knorpelbereich Zeichen einer Autolyse.

6.1.2 Operationsmethode

Auch die Operationsmethode wurde bereits in der vorherigen Studie validiert und hatte sich dort bewährt (41). Um den Schweregrad der entstehenden Veränderungen im Bereich des Knorpels zu reduzieren, musste der Winkel der Varisationssteotomie allerdings von 15° auf 10° reduziert werden. Bei einem Schaf kam es nach zwei Tagen zu einem Implantatversagen, so dass es euthanasiert werden musste. Weitere Komplikationen traten nicht auf.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Radiologie

Die Qualität der Röntgenbilder war ausreichend, um entstandene röntgenologisch erkennbare Veränderungen zu erkennen.

Eine genauere Standardisierung der Röntgenbilder war für die vorliegende Fragestellung jedoch nicht notwendig, da es um die Erkennung einer Früharthrose ging und keine signifikanten röntgenologischen Befunde zu erwarten waren. Auch beim Menschen kommen zu diesen frühen Zeitpunkten typischerweise kaum röntgenologische Befunde vor (101).

Die postoperativ angefertigte Aufnahme diente nur der Kontrolle der Implantatposition und der Adaptation der Osteotomieenden, nicht der Messung des Osteotomiewinkels. Dieser wurde bereits intraoperativ beurteilt. Für eine genaue Bestimmung des Winkels via Radiographie hätte man das Bild mit komplett gestreckter Gliedmase anfertigen müssen, was wiederum den Sitz des Implantats gefährdet hätte. Eine kleine Abweichung des Winkels, die durch das manuelle Messen während der Operation in Kauf zu nehmen war, hatte für diese Arbeit keine Relevanz, da es um die Induktion früher Stadien einer Osteoarthritis und deren Darstellung im MRT ging und nicht der Schweregrad mit dem Winkel korreliert werden musste.

6.2.2 Auswertung mit der Klassifizierung nach Beck

Mit der makroskopischen Auswertung nach Beck (9) konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen durch die Operation erzeugt wurden. Es kamen signifikant mehr Knorpelveränderungen auf der operierten Seite vor als auf der Gegenseite. Diese Aussage traf sowohl für das Labrum, als auch für den Knorpel des Acetabulums zu. Das Tiermodell hat sich wie schon zuvor (41) zur Induktion osteoarthritischer Veränderungen bewährt.

Bei den Knorpelveränderungen handelte es sich ausschliesslich um Frühveränderungen. Es wurde bei 5 Schafen eine Malazie und bei 3 Schafen ein Debonding auf der operierten Seite festgestellt. Auch bei den Labra waren ausschliesslich frühe Stadien einer Läsion zu finden. Es kam weder zu Querrissen, noch zur Ablösung des Labrums. Die Reduktion der Varisationsosteotomie von 15° auf 10° hat sich für die Erzeugung von früharthrotischen Veränderungen bewährt.

Die beobachteten Veränderungen traten hauptsächlich in der Region 7-9 auf und gleichen jenen, die beim Menschen gefunden werden. Dies ist die Region, in der das Impingement erwartet wurde und bestätigt erneut, dass die osteoarthritischen Veränderungen auf den Impingementmechanismus zurückzuführen sind. Das wird zusätzlich durch das Fehlen jeglicher Veränderungen im Sektor 12-2 unterstrichen (10, 46, 64, 67, 145). Es wurden erneut Veränderungen in der Zone 4-6 gefunden, die in dieser Ausdehnung beim Menschen in diesem Stadium der Erkrankung nicht

gefunden werden (10, 46). Über die Ursache dieser Veränderungen kann man nur spekulieren, aber die Tatsache, dass sich diese Veränderungen erneut auf der operierten Seite gezeigt haben und auch mit verminderter Varisation von 10 Grad auftreten, zeigt, dass ein kausaler Zusammenhang besteht, der weiter zu untersuchen ist. Da dies keinen Einfluss auf die Aussagekraft des Vergleichs mit der MRT Auswertung hat, wurde auf diesen Punkt nicht weiter eingegangen. Denkbar wäre eine durch die Operation entstehende Instabilität des Gelenkes, die mit Zunahme der Veränderungen im Sektor 7-9 voranschreitet und so den direkt gegenüberliegenden Sektor 4-6 immer mehr in Mitleidenschaft zieht.

6.2.3 Auswertung der makroskopischen Befunde nach Outerbridge

Auch bei der Auswertung des Knorpels nach Outerbridge (109, 22) zeigten sich die ausgeprägtesten Veränderungen und somit die höchsten Outerbridgewerte im Sektor 7-9 und am Femurkopf und entsprachen somit den Stellen, die beim Menschen betroffen sind (10, 46, 64, 67, 145). Auch hier unterscheiden sich die Werte signifikant von denen der nicht operierten Seite und bestätigen die durch die Varisationsosteotomie hervorgerufenen Knorpelveränderungen. Die eindeutig erhöhten Werte im Sektor 7-9 bestätigen wiederum, dass die Veränderungen durch den Impingementmechanismus hervorgerufen wurden. Die starken makroskopischen Veränderungen am Femurkopf werden auch zum Teil beim Menschen mit FAI festgestellt und werden prognostisch als ungünstig

gewertet. Es gibt aber noch keine systematischen Arbeiten, welche diese Veränderungen untersucht und aufgeschlüsselt haben, so dass auch hier eine klare Zuordnung der Pathogenese dieser Veränderungen fehlte.

6.2.4 Auswertung der histologischen Befundung nach Mankin

Sowohl die Gesamtwerte des Acetabulums (1,80), als auch die des Femurs (2,0) nach Mankin (89, 90), waren auf der operierten Seite signifikant höher als die der nicht operierten Seite. Dies bestätigte wiederum, dass durch die Operation degenerative Knorpelveränderungen induziert wurden. Diese Ergebnisse korrelierten mit den makroskopischen Befunden.

Die stärksten Veränderungen kamen im Sektor 7-9 und dort vor allem labral (5,25) vor. Auch diese Befunde korrelierten mit den makroskopischen Befunden und deuten darauf hin, dass die Frühveränderungen durch den Impingementmechanismus labrumnah entstanden sind. Diese Beobachtung korreliert mit der Entstehung beim Menschen (10, 46).

Im Sektor 4-6, zentral am Femurkopf und am Übergang in den Femurhals kamen ebenfalls erhöhte Mankinwerte vor. Die Lokalisation der Veränderungen am Femurhals deutet auf den induzierten Impingementmechanismus durch die Varisationsosteotomie hin. Dass die im Sektor 4-6 gefundenen Werte (4,00) fast annähernd so hoch waren wie die im Sektor 7-9 (5,25) korrelierte nicht mit den makroskopischen Befunden und deutet darauf hin, dass die Schädigung

bereits stärker ist, als makroskopisch angenommen.

Aufgrund der geringen Fallzahl und einer fehlenden klaren Pathogenese der Veränderungen 4-6, konnte dieser Befund nicht weiter bewertet werden.

Im Sektor 12-2 kam es zu keiner signifikanten Abweichung zwischen den beiden Seiten. Diese Ergebnisse wurden so erwartet und die Region 12-2 konnte somit als Kontrollregion für einen nahezu unveränderten Knorpel verwendet werden. Beim Menschen werden in dementsprechenden Sektor ebenfalls keine Veränderungen durch das FAI gefunden (10, 46).

Wie bereits oben beschrieben konnten die stärksten Veränderungen im Sektor 7-9 und im Sektor 4-6 jeweils labral gefunden werden und der Schweregrad nahm mit steigender Zeitdauer zu. Dies entspricht dem postulierten Impingementmechanismus im Frühstadium (10,46). Im zentralen Teil der beiden Sektoren konnten in der 10-Wochen-Gruppe noch keine Veränderungen gefunden werden. Allerdings erhöhten sich die Mankinwerte beider zentralen Sektoren bei der 14-Wochen-Gruppe, was darauf hindeutet, dass die Veränderungen labral beginnen und sich mit der Zeit nach zentral ausbreiten. Diese Ausbreitung von labral nach zentral wird beim Menschen ebenfalls beobachtet (10, 46, 133). Aufgrund der geringen Fallzahl und der geringen Laufdauer sind dies aber nur tendenzielle, wenn auch deutliche Ergebnisse, die weiter verifiziert werden müssen.

6.2.5 Immunhistochemischer Nachweis der Spaltprodukte und der Überproduktion des Kollagens Typ II

Es konnte bei der Immunhistochemischen Analyse der Knorpelproben aus den Impingementregionen eine vermehrte Kollagenproduktion sowie eine Erhöhung von Kollagenspaltprodukten beobachtet werden.

Auch in dieser Arbeit konnte wie in der zuvor durchgeführten Studie keine gleichmässig vermehrte Färbung der Matrix, sondern lediglich rötliche, wolkige Areale der Matrix festgestellt werden. Die entnommenen Knorpelchips konnten nicht direkt aus den veränderten Arealen, sondern nur aus unmittelbar benachbarten Stellen des Knorpels entnommen werden. Dies war aufgrund der histologischen Verarbeitung der Proben notwendig. Dies könnte die Ursache für die eher geringe, wolkige Färbung der Matrix sein (41).

6.2.6 Auswertung der Magnetresonanztomographie

Zur Auswertung kamen, ausser bei der PD-FSE-Sequenz, nur Hüftgelenke in eröffneter Form, so dass das Acetabulum getrennt gemessen wurde. Die PD-FSE zeichnete sich, wie auch beschrieben, durch Unempfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätsartefakten aus, die besonders bei voroperierten Patienten durch Metalleinbringung oder Metallabrieb entstehen können, aus (2, 117).

Die Probleme der Auswertung der kompletten Hüften bei den übrigen Sequenzen wurden mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den bei der Operation und bei der Entnahme der Doppelhakenplatten entstandenen Metallabrieb verursacht.

6.2.6.1 PD-FSE-Sequenz

Insgesamt liessen sich Veränderungen der Regionen A und C in Form von Oberflächen- und Signalintensitätsveränderungen mit der PD-FSE-Sequenz deutlich darstellen. In der Region B kam es zu keinen Befunden mit der PD-FSE, was die Sensitivität der Unterscheidung von normalen und veränderten Knorpel aufzeigte.

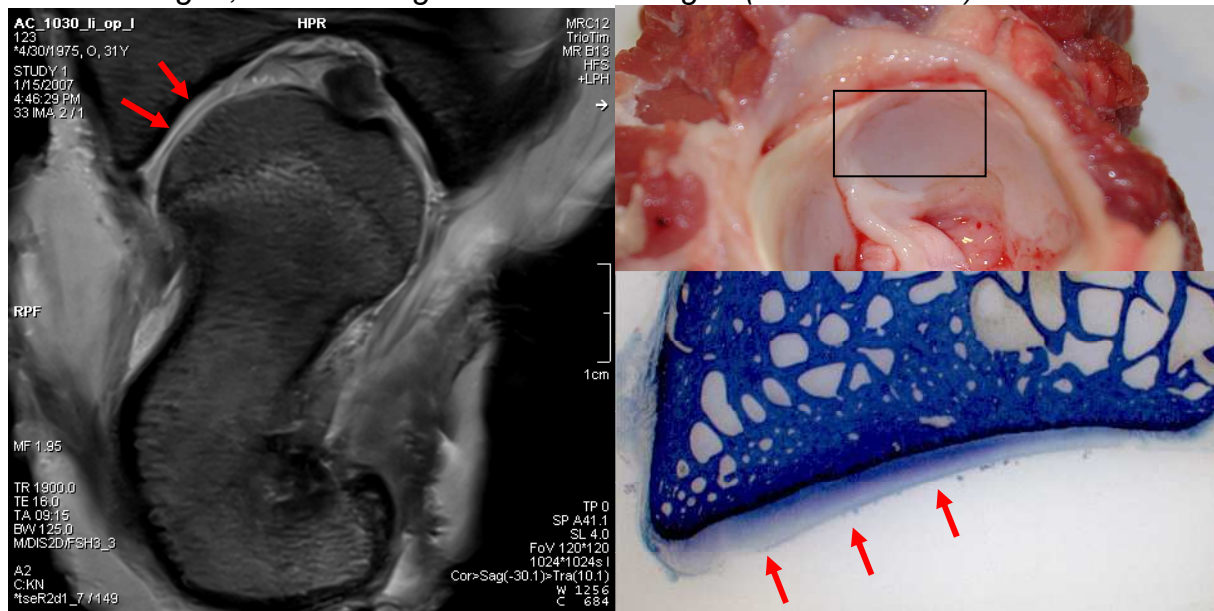
Es wurde eine sehr gute Korrelation zum Outerbridge Score (109, 22) festgestellt. Die Methode war jedoch in zwei Fällen nicht spezifisch und sensitiv genug, so dass in einem Fall eine Knorpelschwellung als normal und in einem anderen Fall ein Oberflächenriss als Signalintensitätsänderung interpretiert wurde. Die Fallzahl blieb ein limitierender Faktor, um diese Ergebnisse hinsichtlich einer Gradierung von Schweregraden einzuordnen. Nichts desto trotz lässt sich eine klare Tendenz erkennen, dass die Sensitivität der Abgrenzung von normalen und veränderten Knorpel höher zu sein schien, als eine klare Trennung der einzelnen Schweregrade untereinander.

Diese Aussage stimmte auch mit denen der histologischen Bewertung nach Mankin (89, 90) gefundenen Resultaten überein. Sowohl in der Region A, als auch in der Region C, zeigte sich nur eine mittelgradige Korrelation mit den Mankinwerten. In der Region A zeigten 3 von 9, in der Region C 3 von

11, als normal eingestufte Knorpelareale Veränderungen und deuteten erneut darauf hin, dass gerade für frühe histologische Veränderungen eine mangelnde Sensitivität der Methode bestand. Des Weiteren konnte wiederum der Schweregrad der Veränderungen in beiden Regionen nicht anhand der Signalintensitätsänderung dargestellt werden, so dass nicht zwischen leichten (2-4,9) und milden Veränderungen (5-8) unterschieden werden konnte. Daraus ergab sich zusätzlich eine mangelnde Spezifität der Methode. Dies wird in Abb.47 dargestellt:

Abb. 47: PD-FSE mit eingeschränkter Sensitivität

10 Wochen Schaf 1025 operiert Zone C. Es zeigten sich keine makroskopischen Veränderungen, aber histologische Veränderungen (Mankin Grad 6).



6.2.6.2 T2-Mappingsequenz

Mit der T2-Mapping-Sequenz (32, 52, 55, 104) konnte ein höchst signifikanter Abfall der labralen T2-Werte der Region A und ein signifikanter

Abfall der Werte der Region C der operierten Hüften dargestellt werden. Die Region B verhielt sich wiederum auf beiden Seiten konstant, was für die Reliabilität der Methode spricht. Zusätzlich spricht für die Reliabilität, dass die Werte für den zentralen Teil des Knorpels der Regionen A und C ebenfalls weitestgehend unverändert zur den nicht operierten Seiten blieben. Dies entspricht dem postulierten Mechanismus der Knorpelschädigung beim Menschen. Auch hier beginnt die Knorpelschädigung labral und greift dann erst im Laufe der Erkrankung auf den zentralen Teil über (10, 46, 133).

Zusätzlich konnte bei der zonalen Aufschlüsselung der Impingementregion A ein signifikanter Abfall der T2-Werte für den tiefen (32,97 vs. 39,20) und intermediären (42,44 vs. 54,33) Teil des Knorpels, nicht aber für den superfiziellen Teil gefunden werden. Dabei beginnen die zonalen Veränderungen der T2 Werte in der subchondralen Zone beginnen, während in der oberflächlichen Region wenig Veränderungen der T2 Werte beobachtet wurden. Diese Ergebnisse wurden in dieser Form noch nicht beschrieben und lassen darauf schließen, dass die OA nicht nur von labral nach zentral, sondern auch von Knorpeloberfläche in die Tiefe voranschreitet. Die zonale Verteilung der Werte der Region B zeigte, dass insgesamt die T2-Werte mit der Knorpeltiefe abnehmen (tiefe Schicht: 39,45; intermediäre Schicht: 55,92; superfizielle Schicht: 99,83). Verschiedene Studien haben die räumliche Verteilung des T2-Wertes im Knorpel untersucht und dabei festgestellt, dass der Wert zur Übergangszone des Knorpels hin abnimmt. Lokalisierte Änderungen sind allerdings einer Schädigung der Matrix und einer partiellen Schädigung der Kollagenstruktur zuzuordnen. Diese lokalen Änderungen bei einer Knorpelschädigung

werden durch Areale mit höherem und Areale mit geringerem Wassergehalt verursacht (32, 52, 55, 104).

Zusätzlich konnte ein tendenziell progressiver Verlauf der Erkrankung anhand der Abnahme der labralen T2-Werte der Regionen A und C von 10 auf 14 nachgewiesen werden. Dadurch schien es in dieser Population möglich zu sein, die Stärke der Knorpelschäden anhand der T2-Werte festzustellen. Diese Sequenz hat somit grosses Potential, wenn es darum geht, den idealen Zeitpunkt für einen operativen Eingriff festzulegen und den postoperativen Verlauf zu kontrollieren.

Die T2-Werte nahmen signifikant mit zunehmendem Outerbridgewert ab. Alle Knorpelschwellungen (Outerbridge Grad 1) der Regionen A und C, sowie Knorpelrisse (Grad2) der Region A konnten zuverlässig erkannt werden. Die Methode zeigte eine hohe Sensivität sowie Spezifität bei der Erkennung von Frühveränderungen. Bei der Korrelation mit dem Mankinscore war die statistische Signifikanz nochmals deutlich höher, als bei der makroskopischen Bewertung. Es zeigte sich eine Abnahme der Werte mit zunehmendem Mankinscore. Auch dieses Ergebnis zeigte erneut das Potential der Sequenz bei der Einteilung der Schädigungen in Schweregrade auf.

6.2.6.3 T2*-Mappingsequenz

Mit der T2*-Mapping-Sequenz konnte, wie auch schon mit der T2-Sequenz, ein signifikanter Abfall der labralen T2-Werte der Region A und ein Abfall der Werte der Region C der operierten Hüften dargestellt werden. Die Region B verhielt sich wiederum auf beiden Seiten konstant, was für die

Zuverlässigkeit dieser Methode sprach. Synonym zu den Befunden der T2-Sequenz sprach für die Reliabilität der T2*-Sequenz, dass sich die Werte für den zentralen Teil des Knorpels der Regionen A und C ebenfalls weitestgehend unverändert zur nicht operierten Seite zeigten.

Noch nie zuvor konnte dargestellt werden, dass sich die räumliche Verteilung der T2*-Werte im Knorpel ähnlich den T2-Werten verhält. Diese Werte lagen allerdings tiefer, als die T2-Werte. Die Werte für gesunden Schafknorpel unserer Population aus der Region B lagen für die T2*-Sequenz für die profunde Schicht bei 10,07, für die intermediäre Schicht bei 21,26 und für die oberflächliche Schicht bei 31,13. Obwohl die Werte sich von den T2-Werten unterschieden, war die Tendenz dieselbe und es wurde demonstriert, dass der Kollagengehalt mit der Tiefe abnahm. Des Weiteren konnte daraus gefolgert werden, dass sowohl die T2-, als auch die T2*-Sequenz in der Lage waren, Kollagendegradierung im Rahmen einer Osteoarthritis zu erkennen und somit Knorpelläsionen festzustellen. Dieses konnte auch durch die Befunde in den Regionen A und C postuliert werden. Sowohl in der Region A, als auch in der Region C, konnte eine statistisch signifikante Abnahme der T2*-Werte in der profunden und in der intermediären Schicht festgestellt werden. Der Abfall in der superfiziellen Schicht war statistisch nicht signifikant, aber es liess sich eine Tendenz erkennen. Diese Befunde deckten sich mit denen der T2-Sequenz. Auch mit der T2*-Sequenz konnte der tendenziell progressive Verlauf der Erkrankung anhand der statistisch signifikanten Abnahme der labralen T2*-Werte der Regionen A und C von 10 auf 14 nachgewiesen werden. Es lässt sich für diese Sequenz somit die Aussage treffen, dass die Sequenz grosses Potential hinsichtlich der Feststellung des Schweregrades der

Knorpelschädigung hat und somit auch ein grosses Potential bei der Wahl des idealen Operationszeitpunktes und der postoperativen Kontrolle besteht.

Bei der Korrelation der T2*-Werte mit den makroskopischen Befunden ergab sich schon eine Abnahme der Werte im Vergleich zum makroskopisch gesunden Knorpel sowohl in den Regionen A und C. Bei Knorpelschwellungen kam es zu einer höchst signifikanten Abnahme der Werte, während zwischen der Knorpelschwellung und Knorpelrissen kein signifikanter Unterschied bestand. Insgesamt waren die Werte in Region C etwas höher als in Region A, was sehr gut die grössere Schädigung der Region widerspiegelte. Die Methode hatte sich als hochsensitiv bei der Erkennung von Frühveränderungen erwiesen und konnte auch den Beginn der OA der prämakroskopisch veränderten Knorpel erfassen.

Beim Vergleich mit dem Mankinscore zeigte sich ebenfalls ein signifikanter, stadienabhängiger Abfall der T2*-Werte der Regionen A und C. Es konnte auch beobachtet werden, dass die Werte insgesamt in der Region C etwas höher lagen, als in der Region A, was wiederum auf die hohe Spezifität der Methode hinwies.

6.2.6.4 Diffusionssequenz

Die Diffusionssequenz zeigte insgesamt mittels der semi-quantitativen Auswertung eine sehr gute Korrelation mit den makroskopischen und insbesondere histologischen Befunden. Sie bewies auch eine sehr gute Sensivität hinsichtlich des Schweregrades der Veränderungen. Diese Sensivität wurde bereits zuvor in der Literatur beschrieben (72, 152).

6.2.6.5 Zusammenfassung: Vergleich der verschiedenen Sequenzen untereinander

Insgesamt zeigten alle Sequenzen die Fähigkeit, Läsionen zu detektieren. Allerdings war die PD-FSE in eigenen Fällen nicht sensitiv genug und konnte auch nicht hinsichtlich der Spezifität überzeugen. Dadurch bestand nur eine geringe Korrelation zwischen der PD-FSE und den Mappingsequenzen, die statistisch nicht signifikant war. Beide Mappingsequenzen waren in der Lage mit hoher Sensivität und Spezifität Veränderungen zu erkennen und haben grosses Potential hinsichtlich Diagnose des Schweregrades der Knorpelveränderungen. Die T2*-Sequenz war jedoch der T2-Sequenz bei der Diagnose von prämakroskopischen Veränderungen überlegen.

Ein ähnliches Bild lieferte die Diffusionssequenz, die ebenfalls in der Lage war Frühveränderungen mit hoher Sensivität und Spezifität zu diagnostizieren.

Vergleichend betrachtet, wies die Diffusionssequenz die beste Korrelation zum histologischen Goldstandard auf (0,929), aber auch die T2*-Sequenz konnte mit einer sehr hohen Korrelation überzeugen (0,874). Ein fast ebenso gutes Ergebnis lieferte die T2-Sequenz. Für alle drei Sequenzen gilt, dass sie sowohl in Sensivität, als auch in Spezifität, der PD-FSE-Sequenz überlegen waren. Der Vorteil der PD-FSE bestand vielmehr in einer geringeren Anfälligkeit gegenüber Artefakten.

7. Schlussfolgerung

Mit dem Schafmodell der Varisationsosteotomie konnte erneut eine durch den Impingementmechanismus verursachte fortschreitende OA verursacht werden. Die Wahl kürzerer Gruppen und die Reduktion des Varisationswinkels auf 10° haben sich für die Erzeugung einer Früharthrose bewährt.

Es konnte erneut aufgezeigt werden, dass die Osteoarthritis zur Generalisation neigt. Damit wurde die Wichtigkeit einer frühen Diagnose und eines frühen Eingreifens unterstrichen. Die Veränderungen entstanden an den für den Impingementmechanismus erwarteten Stellen.

Die Annahme, dass auf Basis neuer Sequenzen, neuer Spulen und der Verwendung von Hochfeldgeräten ein enormes Potential in der Frühdiagnostik von Impingementveränderungen liegt, konnte bestätigt werden. Dadurch konnte die Validierung dieser Sequenzen für die Hüftbildgebung erreicht werden.

8. Ausblick

Auf dieser Arbeit könnten eine Vielzahl neuer Studien aufgebaut werden, die alle Diagnose und Therapie des FAI verbessern würden. Diese Sequenzen müssten als Hüftprotokoll am Menschen validiert werden, um so ein bessere Diagnostik und eine damit verbundene bessere Prognose erreichen zu können. Mit diesen neuen, hochsensitiven Sequenzen würden nicht invasive MRT-Sequenzen zur Verfügung stehen, um Frühveränderungen zu erkennen, den optimalen Zeitpunkt eines chirurgischen Eingriffs festzulegen und den postoperativen Erfolg zu kontrollieren. Zusätzlich eröffnen diese Sequenzen die Möglichkeit einer Einteilung in Schweregrade der Veränderungen anhand der MRT-Befunde zu entwickeln. Man könnte bei zukunftssträchtigen Methoden, wie die Knorpeltransplantation, das postoperative Resultat kontrollieren und so die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden vorantreiben.

Des Weiteren bilden die in den Mappingsequenzen festgestellte Schichtung des Knorpels und die festgestellte Abnahme der Werte der tiefen und intermediären, nicht aber der superfiziellen Schicht bei einer Schädigung, eine Grundlage für das weitere Erforschen des Pathomechanismus.

9. Literaturverzeichnis

1. Abe I, Harada Y, Oinuma K, Kamikawa K, Kitahara H, Morita F, Moriya H. Acetabular labrum: abnormal findings at MR imaging in asymptomatic hips. *Radiology* 216 (2): 576-81, 2000.
2. Alparslan L, Winalski CS, Boutin RD, Minas T. Postoperative magnetic resonance imaging of articular cartilage repair. *Semin Musculoskelet Radiol* 5 (4): 345-63, 2001.
3. Auer J, Stick. *Equine Surgery*. Vol. 3: Saunders, p. 1036-1052, 2006.
4. Bank RA, Krikken M, Beekman B, Stoop R, Maroudas A, Lafeber FP, te Koppele JM. A simplified measurement of degraded collagen in tissues: application in healthy, fibrillated and osteoarthritic cartilage. *Matrix Biol* 16 (5): 233-43, 1997.
5. Bashir A, Gray ML, Boutin RD, Burstein D. Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd(DTPA)(2-)-enhanced MR imaging. *Radiology* 205 (2): 551-8, 1997.
6. Bashir A, Gray ML, Hartke J, Burstein D. Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. *Magn Reson Med* 41 (5): 857-65, 1999.
7. Beaulé PE, Schmalzried TP, Campbell P, Dorey F, Amstutz HC. Duration of symptoms and outcome of hemiresurfacing for hip osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* (385): 104-17, 2001.
8. Beaulé PE, Zaragoza E, Copelan N. Magnetic resonance imaging with gadolinium arthrography to assess acetabular cartilage delamination. A report of four cases. *J Bone Joint Surg Am* 86-A (10): 2294-8, 2004.
9. Beck M, Kalhor M, Leunig M, Ganz R. Hip morphology influences the pattern of damage to the acetabular cartilage: femoroacetabular impingement as a cause of early osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 87 (7): 1012-8, 2005.
10. Beck M, Leunig M, Parvizi J, Boutier V, Wyss D, Ganz R. Anterior femoroacetabular impingement: part II. Midterm results of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* (418): 67-73, 2004.
11. Billingham RC, Dahlberg L, Ionescu M, Reiner A, Bourne R, Rorabeck C, Mitchell P, Hambor J, Diekmann O, Tschesche H, Chen J, Van Wart H, Poole AR. Enhanced cleavage of type II collagen by collagenases in osteoarthritic articular cartilage. *J Clin Invest* 99 (7): 1534-45, 1997.
12. Boada FE, Shen GX, Chang SY, Thulborn KR. Spectrally weighted twisted projection imaging: reducing T2 signal attenuation effects in fast three-dimensional sodium imaging. *Magn Reson Med* 38 (6): 1022-8, 1997.
13. Bobic V. ICRS articular cartilage imaging committee. ICRS MR imaging protocol for knee articular cartilage. *Newsletter* 3: 12, 2000.
14. Borthakur A, Shapiro EM, Beers J, Kudchodkar S, Kneeland JB, Reddy R. Sensitivity of MRI to proteoglycan depletion in cartilage: comparison of sodium and proton MRI. *Osteoarthritis Cartilage* 8 (4): 288-93, 2000.
15. Bredella MA, Tirman PF, Peterfy CG, Zarlingo M, Feller JF, Bost FW, Belzer JP, Wischer TK, Genant HK. Accuracy of T2-weighted fast spin-echo MR imaging with fat saturation in detecting cartilage defects in the knee: comparison with arthroscopy in 130 patients. *AJR Am J Roentgenol* 172 (4): 1073-80, 1999.
16. Brossmann J, Frank LR, Pauly JM, Boutin RD, Pedowitz RA, Haghighi P, Resnick D. Short echo time projection reconstruction MR imaging of cartilage: comparison with fat-suppressed spoiled GRASS and magnetization transfer contrast MR imaging. *Radiology* 203 (2): 501-7, 1997.
17. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 47: 487-504, 1998.
18. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 47: 477-86, 1998.
19. Buckwalter JA, Martin J. Degenerative joint disease. *Clin Symp* 47 (2): 1-32, 1995.
20. Burstein D, Gray ML, Hartman AL, Gipe R, Foy BD. Diffusion of small solutes in cartilage as measured by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and imaging. *J Orthop Res* 11 (4): 465-78, 1993.
21. Butts K, Pauly J, de Crespigny A, Moseley M. Isotropic diffusion-weighted and spiral-navigated interleaved EPI for routine imaging of acute stroke. *Magn Reson Med* 38 (5): 741-9, 1997.
22. Cameron ML, Briggs KK, Steadman JR. Reproducibility and reliability of the outerbridge classification for grading chondral lesions of the knee arthroscopically. *Am J Sports Med* 31 (1): 83-6, 2003.

23. Chung CB, Frank LR, Resnick D. Cartilage imaging techniques: current clinical applications and state of the art imaging. *Clin Orthop Relat Res* (391 Suppl): S370-8, 2001.
24. Cicuttini F, Forbes A, Asbeutah A, Morris K, Stuckey S. Comparison and reproducibility of fast and conventional spoiled gradient-echo magnetic resonance sequences in the determination of knee cartilage volume. *J Orthop Res* 18 (4): 580-4, 2000.
25. Clements KM, Price JS, Chambers MG, Visco DM, Poole AR, Mason RM. Gene deletion of either interleukin-1beta, interleukin-1beta-converting enzyme, inducible nitric oxide synthase, or stromelysin 1 accelerates the development of knee osteoarthritis in mice after surgical transection of the medial collateral ligament and partial medial meniscectomy. *Arthritis Rheum* 48 (12): 3452-63, 2003.
26. Cotten A, Boutry N, Demondion X, Paret C, Dewatre F, Liesse A, Chastanet P, Fontaine C. Acetabular labrum: MRI in asymptomatic volunteers. *J Comput Assist Tomogr* 22 (1): 1-7, 1998.
27. Cova M, Toffanin R, Frezza F, Pozzi-Mucelli M, Mlynarik V, Pozzi-Mucelli RS, Vittur F, Dalla-Palma L. Magnetic resonance imaging of articular cartilage: ex vivo study on normal cartilage correlated with magnetic resonance microscopy. *Eur Radiol* 8 (7): 1130-6, 1998.
28. Czerny C, Hofmann S, Neuhold A, Tschauner C, Engel A, Recht MP, Kramer J. Lesions of the acetabular labrum: accuracy of MR imaging and MR arthrography in detection and staging. *Radiology* 200 (1): 225-30, 1996.
29. Czerny C, Hofmann S, Urban M, Tschauner C, Neuhold A, Pretterklieber M, Recht MP, Kramer J. MR arthrography of the adult acetabular capsular-labral complex: correlation with surgery and anatomy. *AJR Am J Roentgenol* 173 (2): 345-9, 1999.
30. Czerny C, Kramer J, Neuhold A, Urban M, Tschauner C, Hofmann S. [Magnetic resonance imaging and magnetic resonance arthrography of the acetabular labrum: comparison with surgical findings]. *Rofo* 173 (8): 702-7, 2001.
31. Dahlberg L, Ryd L, Heinegard D, Lohmander LS. Proteoglycan fragments in joint fluid. Influence of arthrosis and inflammation. *Acta Orthop Scand* 63 (4): 417-23, 1992.
32. Dardzinski BJ, Mosher TJ, Li S, Van Slyke MA, Smith MB. Spatial variation of T2 in human articular cartilage. *Radiology* 205 (2): 546-50, 1997.
33. Disler DG. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-recalled MR imaging: assessment of articular and physeal hyaline cartilage. *AJR Am J Roentgenol* 169 (4): 1117-23, 1997.
34. Disler DG, McCauley TR, Kelman CG, Fuchs MD, Ratner LM, Wirth CR, Hospodar PP. Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 167 (1): 127-32, 1996.
35. Dodge GR, Pidoux I, Poole AR. The degradation of type II collagen in rheumatoid arthritis: an immunoelectron microscopic study. *Matrix* 11 (5): 330-8, 1991.
36. Dodge GR, Poole AR. Immunohistochemical detection and immunochemical analysis of type II collagen degradation in human normal, rheumatoid, and osteoarthritic articular cartilages and in explants of bovine articular cartilage cultured with interleukin 1. *J Clin Invest* 83 (2): 647-61, 1989.
37. Eckstein F, Winzheimer M, Westhoff J, Schnier M, Haubner M, Englmeier KH, Reiser M, Putz R. Quantitative relationships of normal cartilage volumes of the human knee joint--assessment by magnetic resonance imaging. *Anat Embryol (Berl)* 197 (5): 383-90, 1998.
38. Edwards DJ, Lomas D, Villar RN. Diagnosis of the painful hip by magnetic resonance imaging and arthroscopy. *J Bone Joint Surg Br* 77 (3): 374-6, 1995.
39. Escobedo EM, Hunter JC, Zink-Brody GC, Wilson AJ, Harrison SD, Fisher DJ. Usefulness of turbo spin-echo MR imaging in the evaluation of meniscal tears: comparison with a conventional spin-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* 167 (5): 1223-7, 1996.
40. Ferguson SJ, Bryant JT, Ganz R, Ito K. The influence of the acetabular labrum on hip joint cartilage consolidation: a poroelastic finite element model. *J Biomech* 33 (8): 953-60, 2000.
41. Fiechter R. Am Schafmodell reproduziertes Femoroacetabuläres Impingement, häufigste Ursache der frühen Osteoarthritis beim nichtdysplastischen Hüftgelenk des Menschen, Vetsuisse Faculty, 2005.
42. Filidoro L, Dietrich O, Weber J, Rauch E, Oerther T, Wick M, Reiser MF, Glaser C. High-resolution diffusion tensor imaging of human patellar cartilage: feasibility and preliminary findings. *Magn Reson Med* 53 (5): 993-8, 2005.
43. Fragonas E, Mlynarik V, Jellus V, Micali F, Piras A, Toffanin R, Rizzo R, Vittur F. Correlation between biochemical composition and magnetic resonance appearance of articular cartilage. *Osteoarthritis*

- Cartilage 6 (1): 24-32, 1998.
44. Freeman DM, Bergman G, Glover G. Short TE MR microscopy: accurate measurement and zonal differentiation of normal hyaline cartilage. *Magn Reson Med* 38 (1): 72-81, 1997.
 45. Ganz R, Gill TJ, Gautier E, Ganz K, Krugel N, Berlemann U. Surgical dislocation of the adult hip a technique with full access to the femoral head and acetabulum without the risk of avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 83 (8): 1119-24, 2001.
 46. Ganz R, Parvizi J, Beck M, Leunig M, Notzli H, Siebenrock KA. Femoroacetabular impingement: a cause for osteoarthritis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* (417): 112-20, 2003.
 47. Geyer G, Linss W. Toluidine blue staining of cartilage proteoglycan subunits. *Acta Histochem* 61 (1): 127-34, 1978.
 48. Gold GE, Beaulieu CF. Future of MR imaging of articular cartilage. *Semin Musculoskelet Radiol* 5 (4): 313-27, 2001.
 49. Gold GE, Bergman AG, Pauly JM, Lang P, Butts RK, Beaulieu CF, Hargreaves B, Frank L, Boutin RD, Macovski A, Resnick D. Magnetic resonance imaging of knee cartilage repair. *Top Magn Reson Imaging* 9 (6): 377-92, 1998.
 50. Gold GE, Hargreaves BA, Reeder SB, Vasanawala SS, Beaulieu CF. Controversies in protocol selection in the imaging of articular cartilage. *Semin Musculoskelet Radiol* 9 (2): 161-72, 2005.
 51. Gold GE, McCauley TR, Gray ML, Disler DG. What's new in cartilage? *Radiographics* 23 (5): 1227-42, 2003.
 52. Goodwin DW, Wadghiri YZ, Dunn JF. Micro-imaging of articular cartilage: T2, proton density, and the magic angle effect. *Acad Radiol* 5 (11): 790-8, 1998.
 53. Goodwin DW, Zhu H, Dunn JF. In vitro MR imaging of hyaline cartilage: correlation with scanning electron microscopy. *AJR Am J Roentgenol* 174 (2): 405-9, 2000.
 54. Gray ML, Burstein D, Lesperance LM, Gehrke L. Magnetization transfer in cartilage and its constituent macromolecules. *Magn Reson Med* 34 (3): 319-25, 1995.
 55. Grunder W, Wagner M, Werner A. MR-microscopic visualization of anisotropic internal cartilage structures using the magic angle technique. *Magn Reson Med* 39 (3): 376-82, 1998.
 56. Hardy PA, Recht MP, Piraino D, Thomasson D. Optimization of a dual echo in the steady state (DESS) free-precession sequence for imaging cartilage. *J Magn Reson Imaging* 6 (2): 329-35, 1996.
 57. Hase T, Ueo T. Acetabular labral tear: arthroscopic diagnosis and treatment. *Arthroscopy* 15 (2): 138-41, 1999.
 58. Hayes CW, Parellada JA. The magic angle effect in musculoskeletal MR imaging. *Top Magn Reson Imaging* 8 (1): 51-6, 1996.
 59. Hayes CW, Sawyer RW, Conway WF. Patellar cartilage lesions: in vitro detection and staging with MR imaging and pathologic correlation. *Radiology* 176 (2): 479-83, 1990.
 60. Hodler J, Yu JS, Goodwin D, Haghighi P, Trudell D, Resnick D. MR arthrography of the hip: improved imaging of the acetabular labrum with histologic correlation in cadavers. *AJR Am J Roentgenol* 165 (4): 887-91, 1995.
 61. Hohe J, Faber S, Stammberger T, Reiser M, Englmeier KH, Eckstein F. A technique for 3D in vivo quantification of proton density and magnetization transfer coefficients of knee joint cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 8 (6): 426-33, 2000.
 62. Hollander AP, Heathfield TF, Webber C, Iwata Y, Bourne R, Rorabeck C, Poole AR. Increased damage to type II collagen in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J Clin Invest* 93 (4): 1722-32, 1994.
 63. Hollander AP, Pidoux I, Reiner A, Rorabeck C, Bourne R, Poole AR. Damage to type II collagen in aging and osteoarthritis starts at the articular surface, originates around chondrocytes, and extends into the cartilage with progressive degeneration. *J Clin Invest* 96 (6): 2859-69, 1995.
 64. Ito K, Leunig M, Ganz R. Histopathologic features of the acetabular labrum in femoroacetabular impingement. *Clin Orthop Relat Res* (429): 262-71, 2004.
 65. Ito K, Minka MA, 2nd, Leunig M, Werlen S, Ganz R. Femoroacetabular impingement and the cam-effect. A MRI-based quantitative anatomical study of the femoral head-neck offset. *J Bone Joint Surg Br* 83 (2): 171-6, 2001.
 66. Jelicks LA, Paul PK, O'Byrne E, Gupta RK. Hydrogen-1, sodium-23, and carbon-13 MR spectroscopy of cartilage degradation in vitro. *J Magn Reson Imaging* 3 (4): 565-8, 1993.

67. Kassarian A, Yoon LS, Belzile E, Connolly SA, Millis MB, Palmer WE. Triad of MR arthrographic findings in patients with cam-type femoroacetabular impingement. *Radiology* 236 (2): 588-92, 2005.
68. Keene GS, Villar RN. Arthroscopic anatomy of the hip: an in vivo study. *Arthroscopy* 10 (4): 392-9, 1994.
69. Keeney JA, Peelle MW, Jackson J, Rubin D, Maloney WJ, Clohisy JC. Magnetic resonance arthrography versus arthroscopy in the evaluation of articular hip pathology. *Clin Orthop Relat Res* (429): 163-9, 2004.
70. Kim YJ, Jaramillo D, Millis MB, Gray ML, Burstein D. Assessment of early osteoarthritis in hip dysplasia with delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 85-A (10): 1987-92, 2003.
71. Kim YT, Azuma H. The nerve endings of the acetabular labrum. *Clin Orthop Relat Res* (320): 176-81, 1995.
72. Kneeland JB. MRI probes biophysical structure of cartilage. *Diagn Imaging (San Franc)* 18 (4): 36-40, 1996.
73. Konrath GA, Hamel AJ, Olson SA, Bay B, Sharkey NA. The role of the acetabular labrum and the transverse acetabular ligament in load transmission in the hip. *J Bone Joint Surg Am* 80 (12): 1781-8, 1998.
74. Kornaat PR, Reeder SB, Koo S, Brittain JH, Yu H, Andriacchi TP, Gold GE. MR imaging of articular cartilage at 1.5T and 3.0T: comparison of SPGR and SSFP sequences. *Osteoarthritis Cartilage* 13 (4): 338-44, 2005.
75. Koskinen SK, Yla-Outinen H, Aho HJ, Komu ME. Magnetization transfer and spin lock MR imaging of patellar cartilage degeneration at 0.1 T. *Acta Radiol* 38 (6): 1071-5, 1997.
76. Kubo T, Horii M, Harada Y, Noguchi Y, Yutani Y, Ohashi H, Hachiya Y, Miyaoka H, Naruse S, Hirasawa Y. Radial-sequence magnetic resonance imaging in evaluation of acetabular labrum. *J Orthop Sci* 4 (5): 328-32, 1999.
77. Lang P, Noorbakhsh F, Yoshioka H. MR imaging of articular cartilage: current state and recent developments. *Radiol Clin North Am* 43 (4): 629-39, vii, 2005.
78. Lattanzio PJ, Marshall KW, Damyanovich AZ, Peemoeller H. Macromolecule and water magnetization exchange modeling in articular cartilage. *Magn Reson Med* 44 (6): 840-51, 2000.
79. Lecouvet FE, Vande Berg BC, Malghem J, Lebon CJ, Moysan P, Jamart J, Maldague BE. MR imaging of the acetabular labrum: variations in 200 asymptomatic hips. *AJR Am J Roentgenol* 167 (4): 1025-8, 1996.
80. Lechner KB, Rechl HP, Gmeinwieser JK, Heuck AF, Lukas HP, Kohl HP. Structure, function, and degeneration of bovine hyaline cartilage: assessment with MR imaging in vitro. *Radiology* 170 (2): 495-9, 1989.
81. Lenk S, Ludescher B, Martirosian P, Schick F, Claussen CD, Schlemmer HP. 3.0 T high-resolution MR imaging of carpal ligaments and TFCC. *Rofo* 176 (5): 664-7, 2004.
82. Leunig M, Werlen S, Ungersbock A, Ito K, Ganz R. Evaluation of the acetabular labrum by MR arthrography. *J Bone Joint Surg Br* 79 (2): 230-4, 1997.
83. Lin PM, Chen CT, Torzilli PA. Increased stromelysin-1 (MMP-3), proteoglycan degradation (3B3- and 7D4) and collagen damage in cyclically load-injured articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 12 (6): 485-96, 2004.
84. Locher S, Werlen S, Leunig M, Ganz R. [MR-Arthrography with radial sequences for visualization of early hip pathology not visible on plain radiographs]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 140 (1): 52-7, 2002.
85. M. T. Joint Disease in the Horse. Philadelphia: Saunders, p. 203-214, 1996.
86. Mamisch TC CA, Horger W, Muhr G, Forst R, Bautz W. 3T MR Cartilage Imaging of the Hip: Cartilage Pattern, Lesions, Biomechanical Analysis and Comparison to 1.5T. *Eur Radiol* 15: 212, 2005.
87. Mamisch TC MM, Horger W, Muhr G, Rechenberg B. Diffusion Imaging in the Femoral Head for Cartilage Assessment Correlation with Macroscopic and Histological Findings. *Osteoarthritis Cartilage Supplement*, 2005.
88. Mamisch TC WG, Cavallaro A, Horger W, Menzel M, Hennig FF, Muhr G. In Vivo Correlation of Gross Pathology in Osteoarthritis of the Hip to MR Cartilage Imaging *Eur Radiol* 15: 211, 2005.
89. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, Zarins A. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am* 53 (3): 523-37, 1971.
90. Mankin HJ, Lippiello L. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. *J Bone Joint Surg Am* 52 (3): 424-34, 1970.

91. Maroudas A. Physicochemical properties of cartilage in the light of ion exchange theory. *Biophys J* 8 (5): 575-95, 1968.
92. Maroudas A, Muir H, Wingham J. The correlation of fixed negative charge with glycosaminoglycan content of human articular cartilage. *Biochim Biophys Acta* 177 (3): 492-500, 1969.
93. Maroudas A, Thomas H. A simple physicochemical micromethod for determining fixed anionic groups in connective tissue. *Biochim Biophys Acta* 215 (1): 214-6, 1970.
94. Maroudas A, Weinberg PD, Parker KH, Winlove CP. The distributions and diffusivities of small ions in chondroitin sulphate, hyaluronate and some proteoglycan solutions. *Biophys Chem* 32 (2-3): 257-70, 1988.
95. Maroudas AI. Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerate cartilage. *Nature* 260 (5554): 808-9, 1976.
96. Mayne R, Mayne PM, Ren Z, Accavitti MA, Gurusiddappa S, Scott PG. Monoclonal antibody to the aminotelopeptide of type II collagen: loss of the epitope after stromelysin digestion. *Connect Tissue Res* 31 (1): 11-21, 1994.
97. McCauley TR, Disler DG. Magnetic resonance imaging of articular cartilage of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 9 (1): 2-8, 2001.
98. Menzel M HW, Welsch G, Cavallaro A, Bautz W, Muhr G, Rechenberg B, Deimling M, Mamisch TC. Cartilage Diagnosis Based on MRI Diffusion Imaging: Correlation with Gross Pathology and Histology in the Femoral Head. In: *ISMRM*, 2005.
99. Mestan H CA, Kordelle J, Forst R, Bautz W, Mamisch TC. Quantitative Relationship of normal Cartilage in the Hip Joint based on isotropic 1.5T MR Imaging. *Eur Radiol* 15: 211, 2005.
100. Miller KL, Hargreaves BA, Gold GE, Pauly JM. Steady-state diffusion-weighted imaging of in vivo knee cartilage. *Magn Reson Med* 51 (2): 394-8, 2004.
101. Mintz DN, Hooper T, Connell D, Buly R, Padgett DE, Potter HG. Magnetic resonance imaging of the hip: detection of labral and chondral abnormalities using noncontrast imaging. *Arthroscopy* 21 (4): 385-93, 2005.
102. Modl JM, Sether LA, Haughton VM, Kneeland JB. Articular cartilage: correlation of histologic zones with signal intensity at MR imaging. *Radiology* 181 (3): 853-5, 1991.
103. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 77 (3): 459-74, 1995.
104. Mosher TJ, Dardzinski BJ, Smith MB. Human articular cartilage: influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2--preliminary findings at 3 T. *Radiology* 214 (1): 259-66, 2000.
105. Murphy S, Deshmukh R. Periacetabular osteotomy: preoperative radiographic predictors of outcome. *Clin Orthop Relat Res* (405): 168-74, 2002.
106. Nishii T, Sugano N, Tanaka H, Nakanishi K, Ohzono K, Yoshikawa H. Articular cartilage abnormalities in dysplastic hips without joint space narrowing. *Clin Orthop Relat Res* (383): 183-90, 2001.
107. Nuki G. Pole of mechanical factors in the aetiology, pathogenesis and progression of osteoarthritis. In: JY R, ed. *Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects*. Berlin: Springer-Verlag, pp. 101-114, 1999.
108. O'Leary J A, Berend K, Vail TP. The relationship between diagnosis and outcome in arthroscopy of the hip. *Arthroscopy* 17 (2): 181-8, 2001.
109. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 43-B: 752-7, 1961.
110. Pauwels F. *Atlas zur Biomechanik der gesunden und kranken Hüfte*. Berlin: Springer-Verlag, 1973.
111. Pelletier J, Martel-Pelletier J, Howell D. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: Koopman W, ed. *Athritits and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Williams & Wilkins, pp. 2195-2245, 2000.
112. Peterfy CG, van Dijke CF, Janzen DL, Gluer CC, Namba R, Majumdar S, Lang P, Genant HK. Quantification of articular cartilage in the knee with pulsed saturation transfer subtraction and fat-suppressed MR imaging: optimization and validation. *Radiology* 192 (2): 485-91, 1994.
113. Peterfy CG, van Dijke CF, Lu Y, Nguyen A, Connick TJ, Kneeland JB, Tirman PF, Lang P, Dent S, Genant HK. Quantification of the volume of articular cartilage in the metacarpophalangeal joints of the hand: accuracy and precision of three-dimensional MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 165 (2): 371-5, 1995.
114. Petersilge CA, Haque MA, Petersilge WJ, Lewin JS, Lieberman JM, Buly R. Acetabular labral tears: evaluation with MR arthrography. *Radiology* 200 (1): 231-5, 1996.
115. Peykan N CA, Horger W, Forst R, Bautz W, Mamisch TC. Isotropic MRI of the Hip Joint for Cartilage Assessment in Follow-up of Treatment for Hip Dysplasia. In: *RSNA*, 2005.
116. Poole AM, Hollander A. Cellular Biology of Cartilage Degradation. Mechanism and Models in Rheumatoid

- Athrititis: 163-193, 1995.
117. Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB. Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am* 80 (9): 1276-84, 1998.
 118. Pratta MA, Yao W, Decicco C, Tortorella MD, Liu RQ, Copeland RA, Magolda R, Newton RC, Trzaskos JM, Arner EC. Aggrecan protects cartilage collagen from proteolytic cleavage. *J Biol Chem* 278 (46): 45539-45, 2003.
 119. Qureshi HY, Sylvester J, El Mabrouk M, Zafarullah M. TGF-beta-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene in chondrocytes is mediated by extracellular signal-regulated kinase pathway and Sp1 transcription factor. *J Cell Physiol* 203 (2): 345-52, 2005.
 120. Ramnath RR. 3T MR imaging of the musculoskeletal system (Part I): considerations, coils, and challenges. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14 (1): 27-40, 2006.
 121. Ramnath RR. 3T MR imaging of the musculoskeletal system (Part II): clinical applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14 (1): 41-62, 2006.
 122. Recht M, Bobic V, Burstein D, Disler D, Gold G, Gray M, Kramer J, Lang P, McCauley T, Winalski C. Magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* (391 Suppl): S379-96, 2001.
 123. Recht M, White LM, Winalski CS, Miniaci A, Minas T, Parker RD. MR imaging of cartilage repair procedures. *Skeletal Radiol* 32 (4): 185-200, 2003.
 124. Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, Schils JP, Belhobek GH. Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology* 198 (1): 209-12, 1996.
 125. Reddy R, Insko EK, Noyszewski EA, Dandora R, Kneeland JB, Leigh JS. Sodium MRI of human articular cartilage in vivo. *Magn Reson Med* 39 (5): 697-701, 1998.
 126. Rubenstein J, Recht M, Disler DG, Kim J, Henkelman RM. Laminar structures on MR images of articular cartilage. *Radiology* 204 (1): 15-6; author reply 17-8, 1997.
 127. Santori N, Villar RN. Arthroscopic findings in the initial stages of hip osteoarthritis. *Orthopedics* 22 (4): 405-9, 1999.
 128. Saupe N, Prussmann KP, Luechinger R, Bosiger P, Marincek B, Weishaupt D. MR imaging of the wrist: comparison between 1.5- and 3-T MR imaging--preliminary experience. *Radiology* 234 (1): 256-64, 2005.
 129. Schmid MR, Notzli HP, Zanetti M, Wyss TF, Hodler J. Cartilage lesions in the hip: diagnostic effectiveness of MR arthrography. *Radiology* 226 (2): 382-6, 2003.
 130. Schmidt MB, Mow VC, Chun LE, Eyre DR. Effects of proteoglycan extraction on the tensile behavior of articular cartilage. *J Orthop Res* 8 (3): 353-63, 1990.
 131. Seo GS, Aoki J, Moriya H, Karakida O, Sone S, Hidaka H, Katsuyama T. Hyaline cartilage: in vivo and in vitro assessment with magnetization transfer imaging. *Radiology* 201 (2): 525-30, 1996.
 132. Shapiro EM, Borthakur A, Dandora R, Kriss A, Leigh JS, Reddy R. Sodium visibility and quantitation in intact bovine articular cartilage using high field (23)Na MRI and MRS. *J Magn Reson* 142 (1): 24-31, 2000.
 133. Siebenrock KA, Schoeniger R, Ganz R. Anterior femoro-acetabular impingement due to acetabular retroversion. Treatment with periacetabular osteotomy. *J Bone Joint Surg Am* 85-A (2): 278-86, 2003.
 134. Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ, Collins BG, Collins CM, Yang QX, Schmithorst VJ, Smith MB. Spatial variation in cartilage T2 of the knee. *J Magn Reson Imaging* 14 (1): 50-5, 2001.
 135. Snaps FR, Saunders JH, Park RD, Daenen B, Balligand MH, Dondelinger RF. Comparison of spin echo, gradient echo and fat saturation magnetic resonance imaging sequences for imaging the canine elbow. *Vet Radiol Ultrasound* 39 (6): 518-23, 1998.
 136. Tarhan NC, Chung CB, Mohana-Borges AV, Hughes T, Resnick D. Meniscal tears: role of axial MRI alone and in combination with other imaging planes. *AJR Am J Roentgenol* 183 (1): 9-15, 2004.
 137. Temple MM, Xue Y, Chen MQ, Sah RL. Interleukin-1alpha induction of tensile weakening associated with collagen degradation in bovine articular cartilage. *Arthritis Rheum* 54 (10): 3267-76, 2006.
 138. Trattinig S, Mlynarik V, Breitenseher M, Huber M, Zemsch A, Rand T, Imhof H. MRI visualization of proteoglycan depletion in articular cartilage via intravenous administration of Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging* 17 (4): 577-83, 1999.
 139. Trattinig S, Pinker K, Krestan C, Plank C, Millington S, Marlovits S. Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair with HyalograftC: two-year follow-up by magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 57 (1): 9-15, 2006.

140. Trattnig S, Plank C, Pinker K, Striessnig G, Mlynarik V, Nobauer I, Marlovits S. [Diagnostic imaging of cartilage replacement therapy]. *Radiologe* 44 (8): 748-55, 2004.
141. Ueo T, Suzuki S, Iwasaki R, Yosikawa J. Rupture of the labra acetabularis as a cause of hip pain detected arthroscopically, and partial limbectomy for successful pain relief. *Arthroscopy* 6 (1): 48-51, 1990.
142. Vallotton JA, Meuli RA, Leyvraz PF, Landry M. Comparison between magnetic resonance imaging and arthroscopy in the diagnosis of patellar cartilage lesions: a prospective study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 3 (3): 157-62, 1995.
143. Venn M, Maroudas A. Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. I. Chemical composition. *Ann Rheum Dis* 36 (2): 121-9, 1977.
144. Vinogradov E, Degenhardt A, Smith D, Marquis R, Vartanian TK, Kinkel P, Maier SE, Hackney DB, Lenkinski RE. High-resolution anatomic, diffusion tensor, and magnetization transfer magnetic resonance imaging of the optic chiasm at 3T. *J Magn Reson Imaging* 22 (2): 302-6, 2005.
145. Wagner S, Hofstetter W, Chiquet M, Mainil-Varlet P, Stauffer E, Ganz R, Siebenrock KA. Early osteoarthritic changes of human femoral head cartilage subsequent to femoro-acetabular impingement. *Osteoarthritis Cartilage* 11 (7): 508-18, 2003.
146. Wang SF, Cheng HC, Chang CY. Fat-suppressed three-dimensional fast spoiled gradient-recalled echo imaging: a modified FS 3D SPGR technique for assessment of patellofemoral joint chondromalacia. *Clin Imaging* 23 (3): 177-80, 1999.
147. Welsch G CA, Horger W, Menzel M, Bautz W, Mamisch TC. Morphologie of the Acetabular Labrum on MR Imaging in Comparison to the Quality of Corresponding Cartilage. *Eur Radiol* 15: 212, 2005.
148. Welsch G CA, Horger W, Menzel M, Bautz W, Muhr G, Mamisch TC. MRT basierter Vergleich von Läsionen des acetabulären Labrums mit der korrespondierenden Knorpelmorphologie nach Epiphysiolysis Capitis Femoris. *Rofo* 177: 291, 2005.
149. Wolff SD, Chesnick S, Frank JA, Lim KO, Balaban RS. Magnetization transfer contrast: MR imaging of the knee. *Radiology* 179 (3): 623-8, 1991.
150. Xia Y. Magic-angle effect in magnetic resonance imaging of articular cartilage: a review. *Invest Radiol* 35 (10): 602-21, 2000.
151. Xia Y. Relaxation anisotropy in cartilage by NMR microscopy (muMRI) at 14-microm resolution. *Magn Reson Med* 39 (6): 941-9, 1998.
152. Xia Y, Farquhar T, Burton-Wurster N, Lust G. Origin of cartilage laminae in MRI. *J Magn Reson Imaging* 7 (5): 887-94, 1997.
153. Xia Y, Moody JB, Alhadlaq H. Orientational dependence of T2 relaxation in articular cartilage: A microscopic MRI (microMRI) study. *Magn Reson Med* 48 (3): 460-9, 2002.
154. Xia Y, Moody JB, Burton-Wurster N, Lust G. Quantitative in situ correlation between microscopic MRI and polarized light microscopy studies of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 9 (5): 393-406, 2001.
155. Yasunaga Y, Ikuta Y, Kanazawa T, Takahashi K, Hisatome T. The state of the articular cartilage at the time of surgery as an indication for rotational acetabular osteotomy. *J Bone Joint Surg Br* 83 (7): 1001-4, 2001.
156. White LM, Sussman MS, Hurtig M, Probyn L, Tomlinson G, Kandel R. Cartilage T2 assessment: differentiation of normal hyaline cartilage and reparative tissue after arthroscopic cartilage repair in equine subjects. *Radiology* 241: 407-414, 2006.
157. Maier CF, Tan SG, Hariharan H, Potter HG. "T2 Quantitation of Articular Cartilage". *JMRI* 17:358-364, 2003

10. Anhang

MRT Sequenzparameter:

1. 3D T2_Trufi_Localizer (3D SSFP)

TR: 8.01 ms

TE: 3.47 ms

Slices: 120

FoV : 160 x 160 mm

FlipAngle : 28 deg

Water Excitation

Base Resolution : 256

iPAT : 2

BW : 208 Hz/Px

2. Protondensity Turbo Spin Echo (Region A-C)

TR: 1900 ms

TE: 16 ms

Turbo Factor: 7

FlipAngle: 180 deg

FoV: 120 x 120

Slices: 3 (slice thickness 4 mm)

Base Resolution: 512

BW: 124 Hz/Px

3. SE (Spin Echo) – MC (Multi Contrast) (T2 Mapping) (Region A-C)

TR: 597 ms

TE 1-6: 14.3, 28.6, 42.9, 57.2, 71.5, 85.8

FlipAngle: 180 deg

FoV: 120 x 120

Slices: 3 (slice thickness 4 mm)

Base Resolution: 512

BW: 130 Hz/Px

4. 2D GRE (with different TE) (T2* Mapping) (Region A-C)

TR: 132 ms

TE 1-6: 4.6, 10.88, 17.16, 23.4, 29.6, 36.0

FlipAngle: 30 deg

FoV: 120 x 120

Slices: 3 (slice thickness 4 mm)

Base Resolution: 512

BW: 160 Hz/Px

5. Steady State Diffusion Weighted PSIF (radiär)

TR: 14.80 ms

TE: 6.02 ms

FlipAngle: 30 deg

Slices: 3 (slice thickness 4 mm)

FoV: 120 x 120

Base Resolution: 512

Diffusion Moment 75 mT/m*ms (0, 45, 115)

Diffusion Direction Phase / Read

11. Danksagung

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Brigitte von Rechenberg, Leiterin des Muskuloskeletal Research Unit (MSRU), für die Bereitstellung des Themas, die kompetente und herzliche Betreuung, ihren chirurgischen Einsatz, ihr persönliches Engagement in allen Bereichen, sowie die lehrreiche Zeit in der MSRU bedanken.

Bei Prof. Dr. Klaus Siebenrock, Leiter der Orthopädie des Inselspitals in Bern, möchte ich mich ebenfalls für die Bereitstellung des Themas, sowie die angenehme Betreuung bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem persönlichen Betreuer und Freund Dr. Charles Tallal Mamisch für die nächtlichen Überstunden, für die hervorragende Unterstützung bei der Entstehung und Fertigstellung der Arbeit, sowie die schöne Zeit in Zürich und Erlangen bedanken.

Ein weiteres grosses Dankeschön geht an die Fa. Siemens für die Bereitstellung der Geräte sowie an Tim Hughes und Wilhelm Horger für ihre kompetente Unterstützung beim Aufsetzen der Sequenzen.

Ein weiteres grosses Dankeschön geht an Käthi Kämpf, Kati Zlinsky, sowie Sabina Wunderlin für den grossen und mühevollen Einsatz bei der Entstehung der histologischen und immunhistochemischen Präparate.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich an Dr. Monica Hilbe für die Hilfe bei der Auswertung der Immunhistochemie richten.

Ein riesengrosses Dankeschön geht auch an meine Kolleginnen und Kollegen der MSRU, Dr. Oliver Salesov, Dr. Sabine Koch, Dr. Katja Nuss, Karolin Kühn, Katrin Völter, Corinne Ivernizzi, Karina Klein, Jens Langhoff, Kristina Biermeier, Frederike von Wedel, Hanna Junge, Birte Pegel, Käthi Kämpf, Stephanie von Plocki, Dinah Streifeneder und Niels Ohlig, für die gemeinsame schöne Zeit, sowie die grosse Hilfe in diversen Situationen. Ein zusätzliches Dankeschön möchte ich an Dr. Katja Nuss für ihren chirurgischen Einsatz richten.

Ein separates Dankeschön möchte ich an meinen Freund Dr. Oliver Salesov für seine Hilfsbereitschaft und seine zahlreichen guten Ratschläge richten.

Ebenfalls möchte ich mich beim gesamten Anästhesieteam der Pferdeklinik, den Fahrern und Pflegern der Vetsuisse, sowie bei Bruno und Paul für ihre Hilfe bedanken.

Ein ganzes liebes Dankeschön möchte ich an meine Freundin Janine für ihr Verständniss und ihre moralische Unterstützung richten.

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Alexander Carsten Stahl
Bühlstr.11
75387 Neubulach
Deutschland

Geburtsdatum: 04.04.1979

Geburtsort: Stuttgart

Bildungsweg:

1986-1989: Zellerschule Nagold

1989-1990: Otto Hahn Gymnasium Nagold

1990-1999: Christliches Jugenddorf Christophorusschule Altensteig

1996-1997: Butte High School, Montana, USA

1999: Hochschulreife am CJD Christophorusschule Altensteig

2000-2002: Szant Istvan Universität Budapest

2002-2006: Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

Februar 2006: Staatsexamen an der Veterinärmedizinische Fakultät der
Universität Leipzig

Beruflicher Werdegang:

2006-2007: Doktorand an der Pferdeklinik der Vetsuisse Fakultät der Universität Zürich, Abteilung Muskuloskeletal Research Unit

Juni 2007 bis Juni 2008: Internship in der Schwarzwaldtierklinik für Pferde, Neubulach

seit 1.Juni 2008: Assistenztierarzt in der Schwarzwaldtierklinik für Pferde, Neubulach